

ВИТАМИН

B₁₂

И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ
ПРИМЕНЕНИЕ

МЕДИС • 1956

Л

И

ГОСУДАРСТВ
МЕДИ

ВИТАМИН

B₁₂

И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

*



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МЕДГИЗ — 1956 — МОСКВА

РЕДКОЛЛЕГИЯ:

Профессор, доктор биологических наук В. Н. БУКИН,
профессор, доктор медицинских наук М. С. ДУЛЬЦИН,
секретарь редколлегии Т. А. ЧЕРНЦОВА

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР
член-корреспондент АМН СССР,
проф. А. А. БАГДАСАРОВ

дож
ног
ног
чен
име
бот
И
выс
мер
роци
шеч
почв
этим
на В
Кр
огран
выше
приме
Эт
ного д
ма — к
дает во
заболе
По
мина В
фекций
злокачес
хроничес
анемиях

ОПЕЧАТКИ

Стр.	Строка	Напечатано	Следует читать	По чьей вине
8	11 снизу	(0,2 на 1 мл)	(0,2 мг на 1 мл)	Типогр.
27	18 снизу	(362 m)	(362 mμ)	Типогр.
33	10 сверху	Sciense	Science	Редактор
119	21 сверху	Plewínage	Pluvínage	
128	2-я графа в таблице слева	максимум ре- тикулоцитов (в ‰)	максимум ре- тикулоцитов (в ‰)	Коррект.
149	9 снизу	(0,2—0,6 m мл)	(0,2—0,6 mγ/мл)	Типогр.

Зак. 1231.

42

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
Химия и биохимия витамина В ₁₂ . В. Н. Букин, Л. Я. Арешкина и Л. С. Куцева	5
Роль витамина В ₁₂ в физиологии кроветворения и вопросы этиологии, патогенеза, лечения и профилактики пернициозных (В ₁₂ -дефицитных) анемий. Г. А. Алексеев	34
О лечебном применении витамина В ₁₂ . М. С. Дульцин, Т. А. Чернова и М. Б. Эйдинова	48
Лечение бирмеровской анемии инъекциями витамина В ₁₂ . С. И. Шерман, Н. С. Поверго и В. А. Фрейдзон	72
Лечение болезни Аддисон-Бирмера витамином В ₁₂ . А. Н. Григорьянц	80
Ближайшие и отдаленные результаты лечения болезни Аддисон-Бирмера витамином В ₁₂ . Н. А. Макарова	102
К вопросу о клиническом применении витамина В ₁₂ . Н. Ф. Панкратова	120
Витамин В ₁₂ в клинической практике. Б. З. Данович	126
Микробиологический метод определения концентрации витамина В ₁₂ в сыворотке крови и его применение в клинике. Ю. Л. Милевская	146
Фолиевая кислота и витамин В ₁₂ и их клиническое значение. С. М. Рысс	153
Обмен фолиевой кислоты и витамина В ₁₂ при хронических энтероколитах с анемиями. И. Б. Лихциер, Б. М. Брагинский и В. Н. Гершанович	164
Витамин В ₁₂ в лечении пернициозной анемии. Д. А. Левина	176
О применении витамина В ₁₂ . В. И. Бобкова	182
Лечение витамином В ₁₂ поражений кроветворной системы при специфической терапии больных сифилисом. Т. В. Васильев и П. Е. Маслов	191
Опыт лечения болезни Аддисон-Бирмера витамином В ₁₂ . Л. И. Яворковский	197
Предварительные данные о действии витамина В ₁₂ при неврологических заболеваниях. Н. А. Крышова и М. Д. Кирпикина	210
Применение витамина В ₁₂ при лечении детей с анемиями. Д. Н. Попова	214
Инструкция по применению витамина В ₁₂	222

Редактор А. В. Сучков

Техн. редактор М. И. Габерланд

Корректор О. А. Лосой

Сдано в набор 6/XII 1955 г. Подписано к печати 8/V 1956 г.
 Формат бумаги 60×92¹/₁₆. 7,0 бум. л. 14,0 печ. л. 13,80 уч.-изд. л.
 Тираж 4000 экз. Т 03971. МН-54.

Медгиз, Москва, Петровка, 12

Заказ 1231.

1-я типография Профиздата, Москва, Крутицкий вал, 18.
 Цена 6 р. 90 к. Переплет 1 руб.

Стр.	Стр.
8	11 сни
27	18 сни
33	10 све
119	21 све
128	2-я гра
	табли
149	слева
	9 сниз

Заказ 1231.

ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящем сборнике печатаются работы, в которых изложены данные клинических испытаний отечественного лечебного препарата — кристаллического витамина B_{12} , изготовленного в ампулах на изотоническом растворе. Технология получения этого препарата разработана Институтом биохимии имени А. Н. Баха Академии наук СССР в содружестве с работниками медицинской промышленности.

Испытания, проведенные в 16 клиниках, показали весьма высокую эффективность препарата при лечении аддисон-бирмеровской болезни, пернициозноподобных анемий, спру и макроцитарных анемий, связанных с поражением желудочно-кишечного тракта и печени, а также анемий, развивающихся на почве специфического лечения больных сифилисом. Наряду с этим, получены данные о благоприятном воздействии витамина B_{12} на течение некоторых кожных и нервных болезней.

Круг применения препарата витамина B_{12} не может быть ограничен его использованием только при лечении указанных выше заболеваний. Несомненно, в дальнейшем показания к применению витамина B_{12} будут значительно расширены.

Это вытекает из твердо установленного факта благоприятного действия витамина B_{12} на важнейшие системы организма — кроветворение, функцию печени, нервную систему и делает возможным его применение в комплексной терапии ряда заболеваний.

По литературным данным, благоприятное действие витамина B_{12} наблюдалось при анемиях на почве различных инфекций (туберкулез, бруцеллез, септический эндокардит и др.), злокачественных новообразований, болезней почек, острых и хронических гепатитов и циррозов печени при токсических анемиях (бензольная, свинцовая и другие интоксикации), в

педиатрии — при анемиях у недоношенных и новорожденных детей, при задержке роста детей, наконец, при астенических состояниях и различных депрессиях.

Мы надеемся, что опубликование данного сборника будет содействовать не только более широкому клиническому применению витамина В₁₂, но и развитию дальнейших исследований в этой области с тем, чтобы все целебные свойства, которыми обладает новый препарат, были как можно полнее поставлены на службу советского здравоохранения.

Редколлегия

анем
дова
ной,
бирм
мым
успе
зиро
В
полу
инье
были
друг
Одна
дейст
очисти
лучен
Харра
актив
получе
1 мг. Т
содерж
Сло
ра обу
териале
сырой
ских св
сопрово
тодов о
их испы
развити

ХИМИЯ И БИОХИМИЯ ВИТАМИНА В₁₂

Проф. В. Н. Букин,
кандидат биологических наук Л. Я. Арешкина
и Л. С. Куцева

Из Института биохимии имени А. Н. Баха Академии наук СССР

В 1849 г. Томас Аддисон впервые описал особую форму анемии, которая позднее (1868) была более подробно исследована Бирмером и названа пернициозной, или злокачественной, анемией. Это заболевание, получившее название аддисон-бирмеровской болезни, в течение 75 лет считалось неизлечимым, и лишь в 1926 г. Майнот и Мерфи (Minot a. Marphy) успешно применили при лечении сырую печень в больших дозировках.

В последующие годы была проделана большая работа по получению активных печеночных препаратов, пригодных для инъекции, и это принесло свои плоды — подобные препараты были созданы и в Советском Союзе (камполон, антианемин и другие) и получили широкое клиническое применение. Однако это не давало ответа на вопрос о химической природе действующего начала. Интенсивная работа по дальнейшей очистке названных препаратов привела в конце концов к получению весьма активных фракций. Так, в 1945 г. Эмери и Харран (Emery a. Huggan) получили из печени препарат, активный в дозе 5,5 мг, а через год в той же лаборатории был получен препарат, терапевтическая доза которого равнялась 1 мг. Трудно было предположить в то время, что этот препарат содержал только 1% активного начала.

Сложность выяснения природы антипернициозного фактора обуславливалась малым его содержанием в исходном материале (всего, как теперь стало известно, около 0,5 мг на 1 кг сырой печени), отсутствием каких-либо характерных химических свойств, которые помогали бы в отделении его от массы сопровождающих примесей, и, наконец, отсутствием иных методов определения активности получаемых препаратов, кроме их испытания на самих больных, что в сильной мере тормозило развитие работ в данной области.

Лишь с установлением того факта, что *Lactobacillus lactis* Dörner требует для своего развития какого-то неидентифицированного термостабильного фактора, присутствующего в печеночных экстрактах, а рост бактерий находится почти в линейной зависимости от степени антипернициозной активности этих препаратов, был достигнут быстрый успех как в выделении действующего начала, получившего название витамина В₁₂, так и в разработке других сторон вопроса.

В 1948 г. почти одновременно кристаллический витамин В₁₂ был выделен Риксом с сотрудниками (Rickes и др.) в США и Смитом (Smith) в Англии, причем последний не воспользовался еще микробиологической методикой и все свои препараты испытывал клинически. Оба препарата оказались идентичными и показали исключительную активность, проявляя заметное действие в дозе 0,5—1 мкг в день, причем устранялись не только нарушения кроветворения, но и сопровождающие пернициозную анемию неврологические расстройства, что не всегда достигалось при применении печеночных препаратов.

С тех пор кристаллические препараты витамина В₁₂ получили широкое применение при лечении пернициозной анемии Аддисон-Бирмера и ряда других заболеваний. При этом тщательное сравнение кристаллических препаратов с печеночными различной степени очистки показало [Хайнл (Heinle) и др., 1953], что действующим началом во всех случаях является витамин В₁₂, в силу чего в фармакопее США, Англии и ряда других стран было внесено требование об указании содержания витамина В₁₂ в продажных препаратах независимо от источников и способов их получения и степени чистоты.

Помимо широкого клинического применения, витамин В₁₂ все в больших размерах начинает использоваться в животноводстве (птицеводство, свиноводство, пушное звероводство) в качестве фактора, обеспечивающего лучший рост, развитие и воспроизводство животных. Перспективы применения витамина В₁₂ в животноводстве по своим масштабам исключительно широки, но этой стороны вопроса, так же как и многообразных путей клинического применения витамина, в данной статье мы касаться не будем.

Ниже излагаются лишь основные сведения о химической природе и свойствах витамина В₁₂, методах определения и его источниках, а также данные о механизме его физиологического действия. При этом мы кратко освещаем и полученные нами результаты.

Химическая природа и свойства витамина В₁₂

По изучению химической природы и свойств витамина В₁₂ имеется большая литература [А. В. Труфанов, 1950; Н. А. Преображенский и Э. И. Генкин, 1953; Хагеманн (Hagemann,

1953), Фогель (Vogel, 1953), Вольф и Фолькерс (Wolf and Folkers, 1954), Смит (Smith, 1954), Зоммер (Sommer, 1954)]. Не касаясь деталей, мы осветим основные итоги, включив результаты опубликованных новых исследований.

Свойства витамина В₁₂

Витамин В₁₂ представляет собой игольчатые кристаллы темнокрасного цвета, выпадающие из воды или водного ацетона в виде пучков или метелок. Выпавшие кристаллы содержат до 17% воды, удаляемой сушкой под вакуумом в течение 2 часов при 100° или сушкой над пятиокисью фосфора в течение 48 часов.

При выставлении на воздух кристаллы снова быстро поглощают до 12% влаги, что и является нормальным для продажных препаратов.

Кристаллы не имеют ни запаха, ни вкуса. При растворении в воде (растворимость до 12,5 мг в 1 мл при 25°) они дают нейтральные растворы. При пропускании тока через растворы витамина В₁₂ в 0,5 н. уксусной кислоте, содержащей 0,01% KCN, витамин не показывает электроподвижности. Помимо воды, витамин В₁₂ растворим в метаноле, этаноле, феноле и других полярных растворителях и не растворим в бензоле, хлороформе, безводном ацетоне.

Кристаллы витамина В₁₂ не имеют точки плавления — при нагревании они чернеют около 210—220° и разлагаются при 300—320°. Химический анализ золы показал наличие кобальта, что является первым случаем нахождения этого металла в природных органических соединениях и говорит о его биологическом значении.

Элементарный анализ хорошо кристаллизующейся соли витамина с хлорной кислотой показал состав $C_{63}H_{84}O_{14}N_{14}PCoX \cdot 6HClO_4$. Исходя из содержания кобальта, равного 4,5%, молекулярный вес витамина должен равняться 1300. Эбулиоскопическим определением молекулярный вес найден равным 1490 ± 150 .

Абсорбционный спектр витамина в водном растворе имеет три характерных максимума при 278, 361 и 550 мμ с соответствующими коэффициентами поглощения ($E_{1\%}^{1\text{см}}$) 115, 204 и 63 (рис. 1). Соотношение между коэффициентами поглощения при 361 и 550 мμ для чистых препаратов колеблется между 3 и 3,5, наилучшей величиной является 3,24. Абсорбционный спектр практически не изменяется в широких пределах значения pH.

В водных растворах витамин В₁₂ оптически активен, показывая вращение $[\alpha]_{20}^{20} = -110^\circ \pm 10^\circ$ (1,98 мг в 0,4 мл воды) и $[\alpha]_{23}^{23} = -59^\circ \pm 9^\circ$.

В сухом виде витамин B_{12} вполне устойчив. В водных растворах он наиболее устойчив при $pH=4,5-5$, перенося без потери активности стерилизацию при 100° и последующее хранение при комнатной температуре в темноте в течение 2 лет и более. Выставление на свет ведет к потере активности, при несоблюдении асептических условий хранения витамин может быть быстро поглощен попадающей микрофлорой. Хранение водных растворов витамина с добавлением 0,5% фенола или

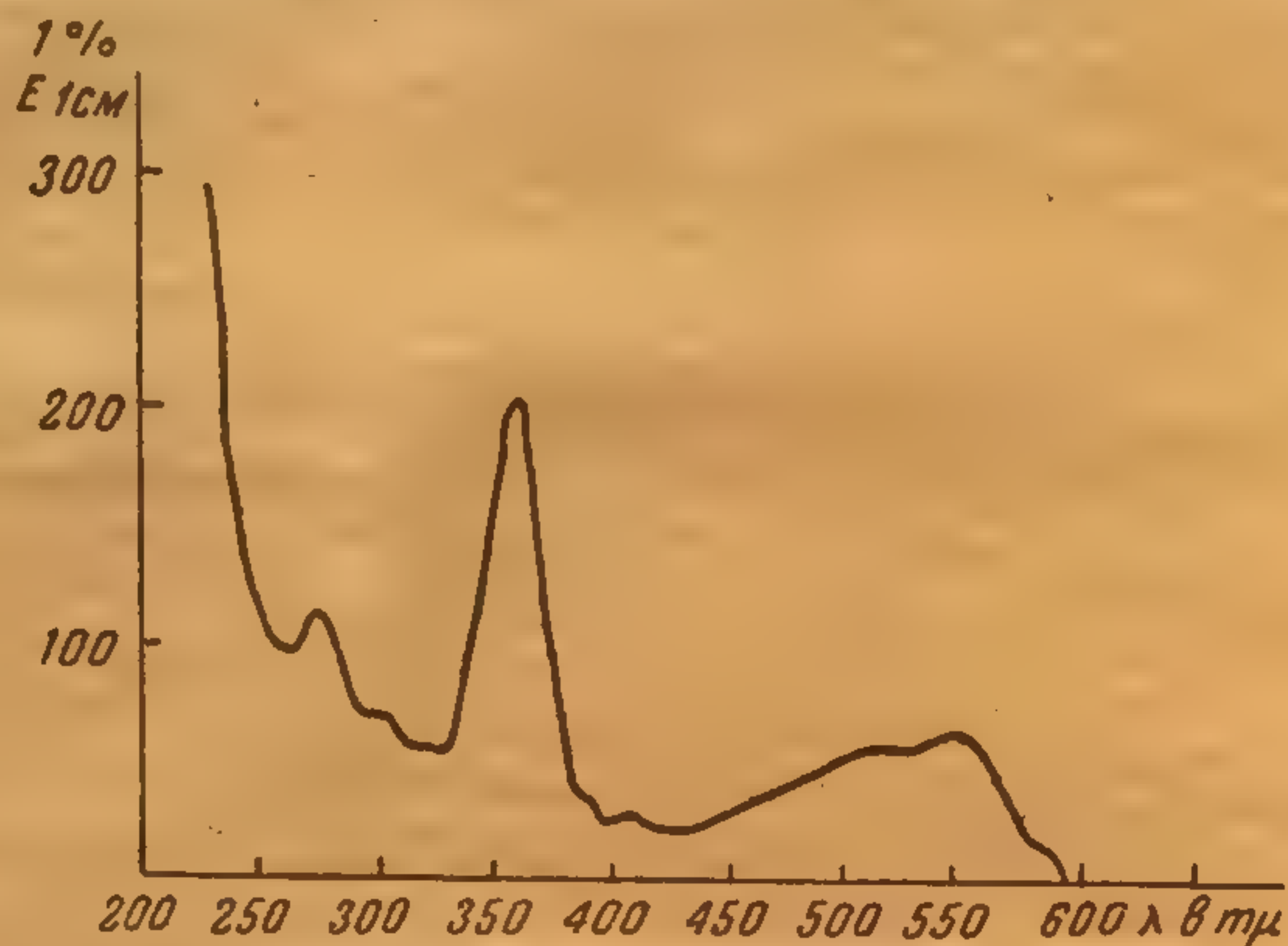


Рис. 1. Кривая абсорбции витамина B_{12} .

$E_{1\%}^{1\text{ см}}$ — означает коэффициент экстинкции (или поглощения) для 1% растворов при толщине кюветы 1 см. По вертикали — коэффициент поглощения, по горизонтали — длина волны $m\mu$ (в миллимикронах).

0,3% крезола показало его хорошую сохранность. Автоклавирование при 115° в течение 30 минут вызывает заметное разрушение.

При $pH=2$ или при $pH=9-12$ разрушение витамина B_{12} ускоряется, особенно при повышенной температуре, но данные на этот счет противоречивы. По данным Рикс с сотрудниками (Rickes и др., 1948) и Фантс с сотрудниками (Fantes и др., 1949), витамин B_{12} инактивируется в разбавленном растворе 0,015 н. $NaOH$ (0,2 на 1 мл) на 20% за 40 минут, на 45% за 6 часов и на 90% за 23 часа; в растворе 0,01 н. HCl (10 μg на 1 мл) разрушение на 18% наблюдается через 3 часа и на 75% через 23 часа. По данным Армитаджа с сотрудниками (Armitage и др., 1953), разрушение витамина B_{12} в концентрированных растворах (порядка 5 мг на 1 мл) в 0,02 н. HCl при комнатной температуре становится заметным лишь через 6 суток, а в растворе 0,2 н. HCl ускоряется примерно в 15 раз. При всех значениях pH присутствие окисляющих и восстанавливающих (аскорбиновой кислоты) агентов, а также тяжелых металлов способствует инактивации витамина B_{12} .

Строение витамина В₁₂

О структуре витамина В₁₂ дают некоторые указания выделенные и идентифицированные продукты кислотного или щелочного гидролиза его молекулы (см. схему).

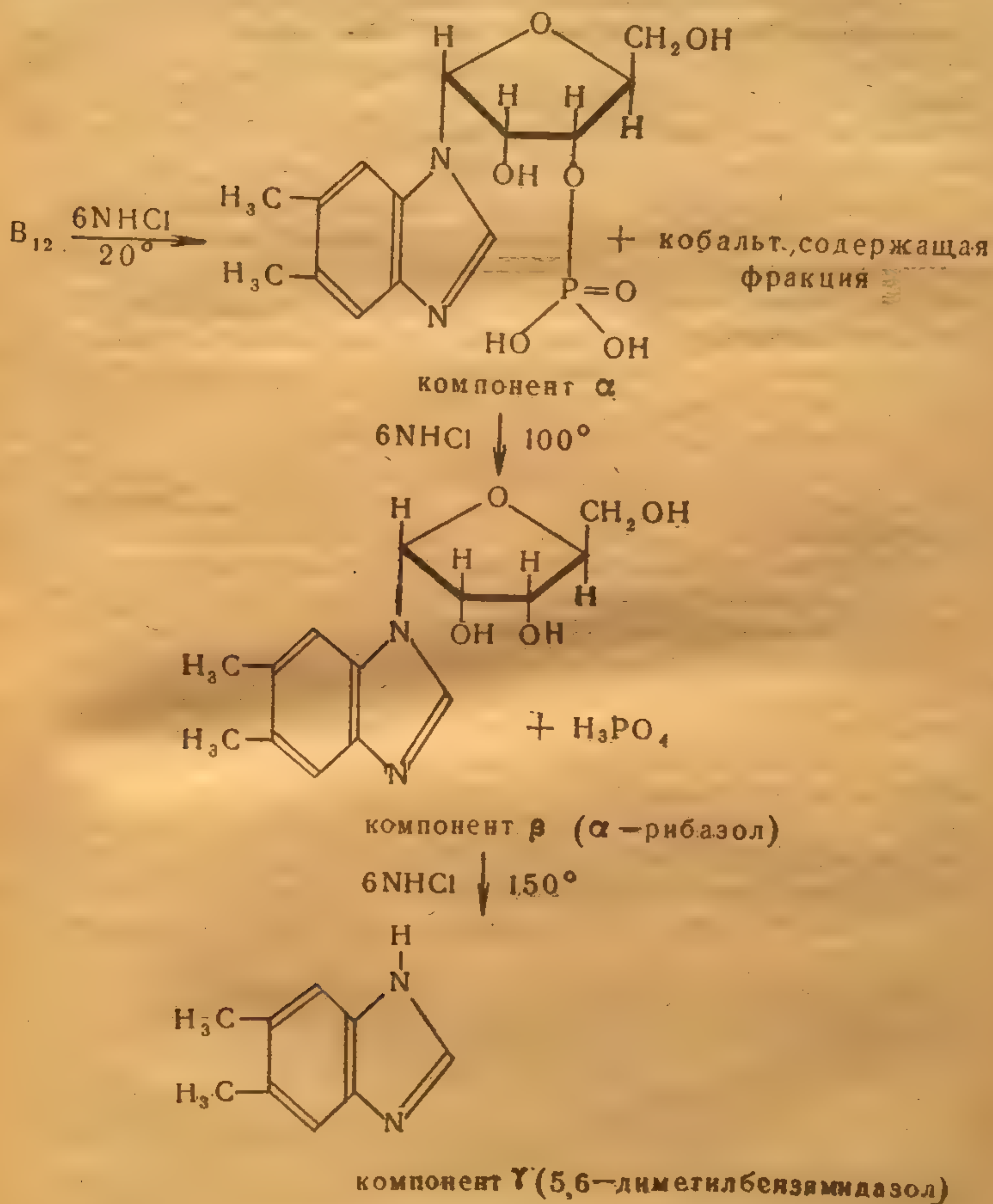


Схема кислотного гидролиза витамина В₁₂.

При гидролизе с 6 н. НСl при 20° в течение 17 часов были выделены в качестве продуктов распада компонент, получив-

ший условное обозначение α , и красно окрашенная кислотная фракция, содержащая кобальт.

При более жестких условиях кислотного гидролиза с 6 н. HCl при 100° за 6 часов от компонента α отщепляется молекула фосфорной кислоты и образуется компонент β , который в свою очередь при дальнейшем гидролизе (6 н. HCl при 150° в течение 20 часов) дает компонент γ . Строение продуктов гидролиза α , β и γ было установлено вначале аналитическими и физико-химическими методами, а затем было подтверждено синтетическим путем. Компонент γ оказался 5,6-диметилбензимидазолом, компонент β — 5,6-диметилбензимидазолом, соединенным α -глюкозидной связью с остатком 1- α -рибофуранозы, т. е. 1- α - α -рибофуранозидо-5,6-диметилбензимидазолом, обозначаемым для краткости α -рибазолом. Что касается компонента α , он является фосфорным эфиром указанного выше соединения, т. е. рибозидом, в котором остаток фосфорной кислоты связан с гидроксильной группой рибофуранозы в третьем положении [Качка и Фолькерс (Kaczka a. Folkers, 1953)].

Таким образом, строение нуклеотидной части молекулы витамина B₁₂ можно считать вполне установленным. Среди продуктов гидролиза обнаружено также наличие одного моля аминопропанола, отщепляемого после отделения нуклеотида (6 н. HCl при 100°), и около 6 молей аммиака, освобождающегося ступенчато по ходу гидролиза.

Интересно отметить, что некоторые продукты гидролиза витамина B₁₂ еще сохраняют биологическую активность. Так, α -рибазол в опытах на крысах проявлял примерно 1/400 активности витамина B₁₂ в смысле стимулирования роста, а 5,6-диметилбензимидазол — около 1/1000 активности, что скорее можно приписать косвенному, чем прямому, действию, например, стимулированию биосинтеза витамина α кишечника крыс. В опытах с молочнокислыми бактериями, требующими готового витамина, эти соединения были совершенно неактивны.

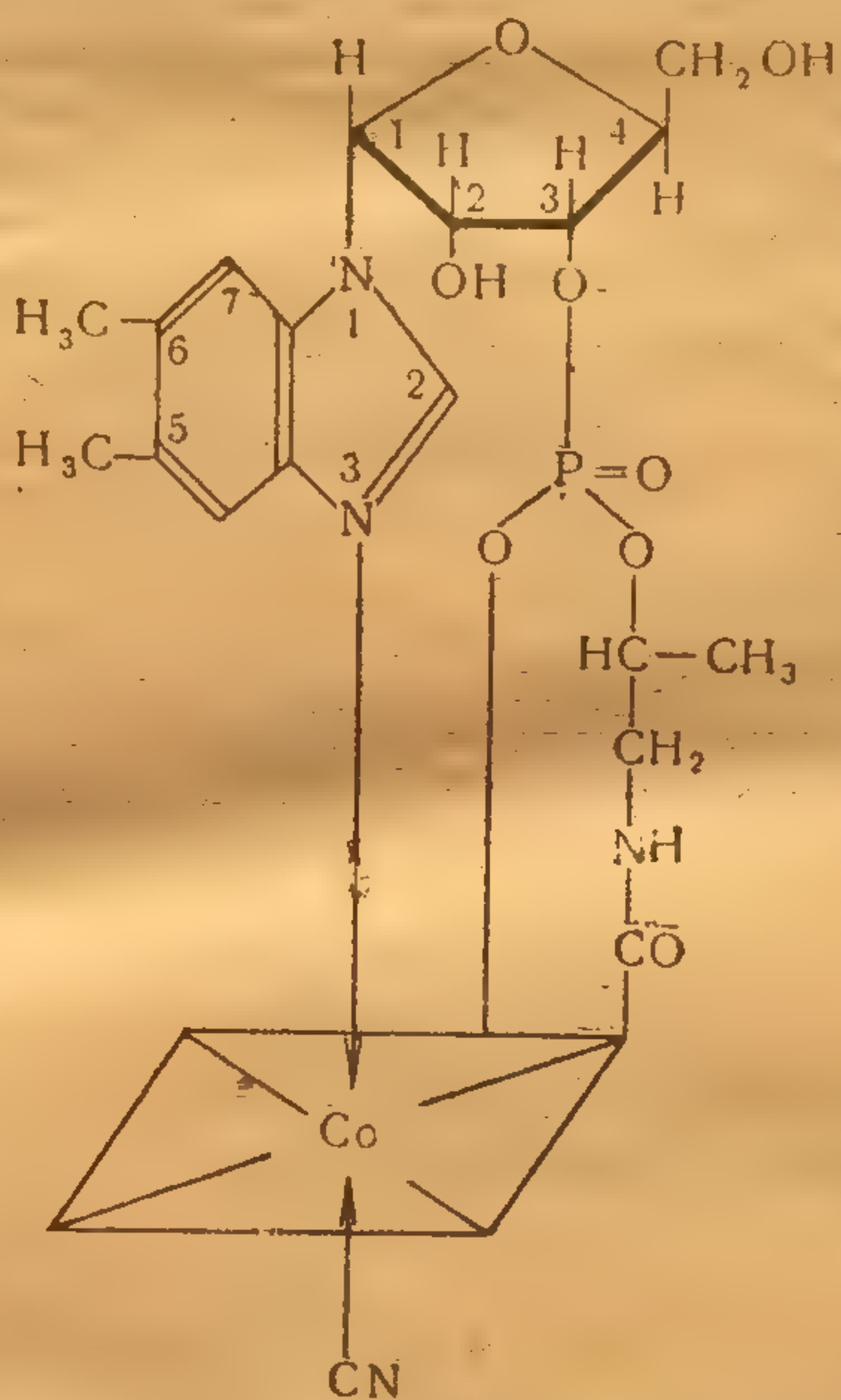
Значительно труднее оказалась расшифровка строения той части молекулы витамина B₁₂, которая содержит кобальт. Было очевидно, что кобальт и цианогруппа, обнаруженные в составе молекулы витамина B₁₂, образуют координационный комплекс.

Этот вывод основан на том, что при нагревании витамина B₁₂ с соляной или щавелевой кислотой происходит выделение цианистого водорода, но этого не наблюдается при нагревании с разбавленной серной кислотой. Известно, что сульфаты имеют очень слабую тенденцию к образованию координационной связи с кобальтом и, наоборот, хлориды и оксалаты обладают этой способностью в сильно выраженной степени и потому вытесняют из внутренней координационной сферы кобальта дру-

гие атомы или группировки с меньшей способностью к комплексообразованию, в нашем случае цианогруппу.

Характер кобальта как комплексообразователя вытекает также из его неспособности к диссоциации в водных растворах, к осаждению сероводородом и обмену на радиоактивный изотоп.

Как известно, координационное число кобальта равно 6, т. е. он может связывать в комплексе 6 атомов или молекул. Исходя из сказанного и учитывая результаты кристаллографических исследований, структурная формула витамина B_{12} схематично была дана Бринк и др. (Brink и др., 1954) в следующем виде:



Предположительная структурная формула витамина B_{12} .

Из формулы видно, что кобальтсодержащая часть молекулы витамина B_{12} представляет собой планарную (плоскостную) фигуру, по отношению к которой перпендикулярно расположена бензимидазольная часть молекулы. Обе эти части связываются аминпропанолом, образующим, по данным Армитаджа с сотрудниками (Armitage и др., 1953), эфирную связь с фосфорной кислотой и амидную связь с карбоксильной группой кобальтсодержащей части молекулы. Так как витамин

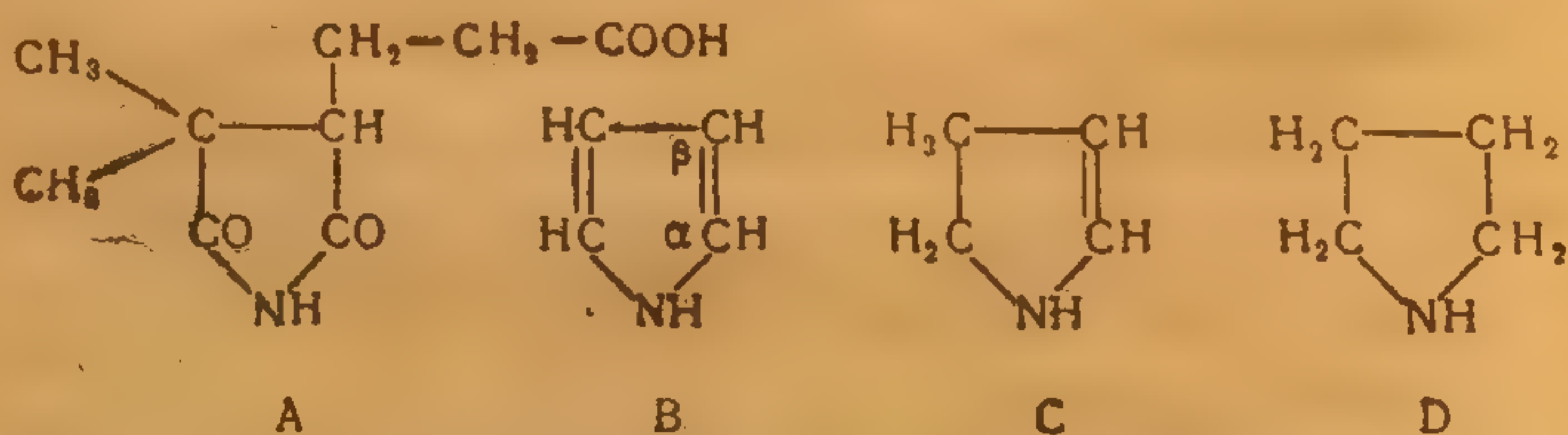
V_{12} нейтрален, фосфорная кислота должна быть полностью замещена. Имидазольная часть так же, как и цианогруппа, непосредственно связана через азот с кобальтом, занимающим центральное положение.

Строение кобальтсодержащей фракции, которая получила название фактора В (витамин V_{12} минус нуклеотид), выяснено только в 1955 г. Это было достигнуто благодаря изучению продуктов деградации фактора В в сочетании с тщательным рентгеноструктурным анализом кристаллов.

При кислотном или щелочном гидролизе фактора В (6 н. HCl или 30% $NaOH$ при 150°) получается окрашенная в красный цвет смолообразная масса, представляющая собой смесь веществ с 5, 6 и 7 кислотными группами, образовавшимися, как полагает Армитадж (Armitage и др., 1953), в результате расщепления амидных связей, имевшихся во фрагменте.

Применив электрофоретическое разделение на специальном сорте бумаги, Кеннону с сотрудниками (Cannon и др., 1954) удалось получить гексакислоту в кристаллическом виде и показать, что она является главным компонентом, имеет тот же спектр, что и витамин V_{12} , за исключением максимума при 280 $m\mu$ вследствие отсутствия в молекуле бензимидазола, состав ее $C_{47}H_{66}O_{16}N_6CoCl$.

При окислении этой кислоты или самого фактора В хромовокислым натрием в среде уксусной кислоты Боннету с сотрудниками (Bonnett и др., 1955) и Кюелю с сотрудниками (Kuehl и др., 1955) удалось выделить имид янтарной кислоты (А), что могло говорить о наличии в молекуле пиррольных колец (В) и возможности порфириновой структуры. Однако в той же работе Боннет (Bonnett и др., 1955) показал, что при окислении гексакислоты перекисью водорода образуется оксаминовая кислота ($NH_2-CO-COOH$), которая никогда не обнаруживалась при окислительном расщеплении порфирина, но была найдена при окислении некоторых восстановленных продуктов пиррольного ряда. Это привело к выводу, что в структуру фактора В входят восстановленные циклы пиррола — пирролин (дигидропиррол) (С) или пирролидин (тетрагидропиррол) (D).

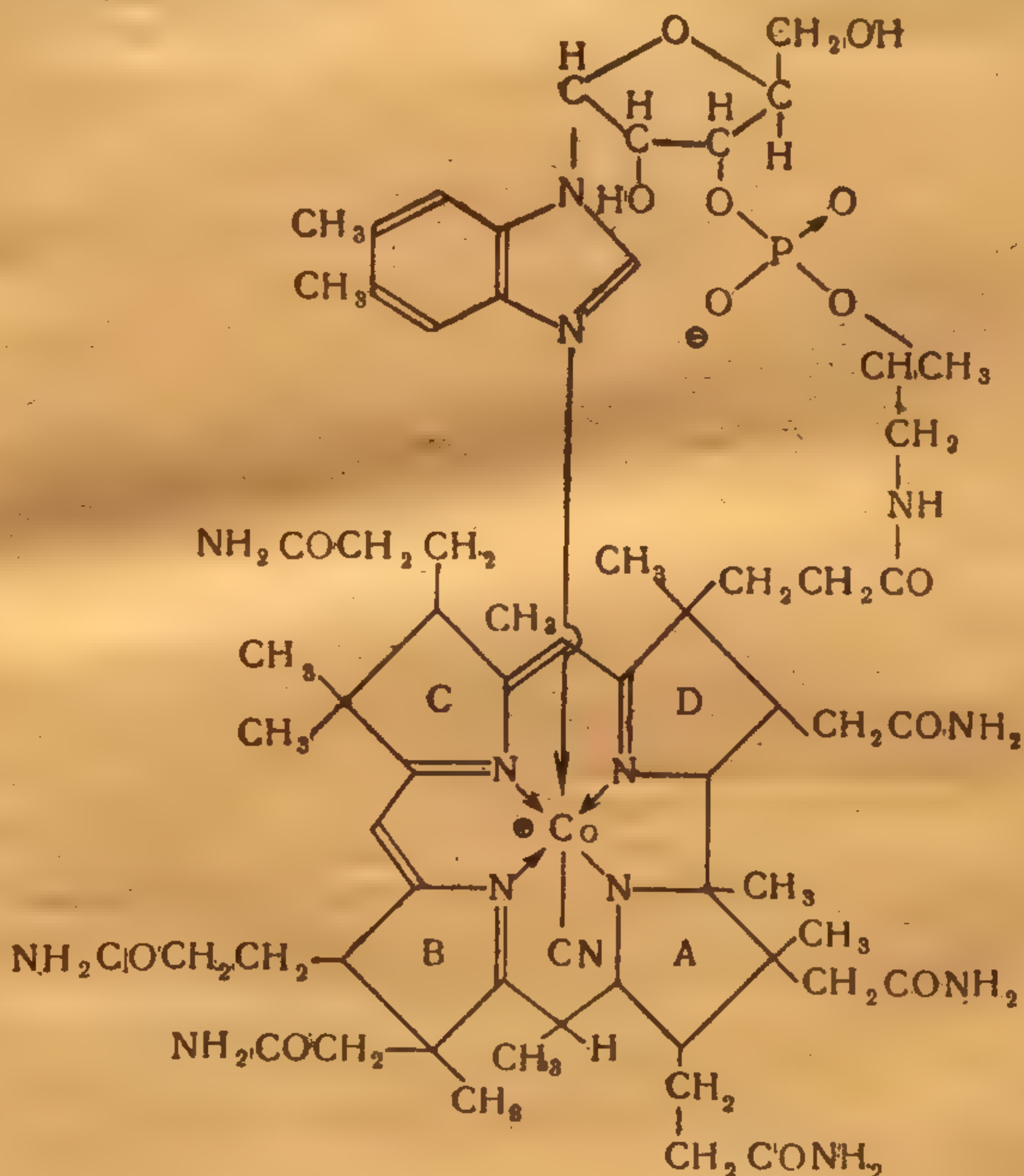


Несмотря на получение ряда важных данных химического анализа, расшифровать структурную формулу витамина V_{12}

удалось лишь благодаря успехам рентгеноструктурного изучения.

Определяя пространственное расположение атомов в молекуле на основе вычисления электронной плотности на каждый ангстрем расстояния в трех измерениях и учитывая результаты химических исследований, Доротти Ходжкин и др. (Hodgkin и др., 1955) сообщили на 3-м Международном биохимическом конгрессе в августе 1955 г. и одновременно опубликовали структурную формулу витамина B_{12} . Насколько сложны были вычисления, можно судить по тому, что они заняли свыше года при пользовании особо мощным электронным счетчиком и все же окончательное расположение двойных связей точно еще не определено.

Формула витамина B_{12} , по данным Ходжкин, представляется в следующем виде:



Формула витамина B_{12} , представленная на 3-м Международном биохимическом конгрессе.

Структурная формула соответствует суммарному составу $C_{63}H_{90}N_{14}O_{14}PCo$ с молекулярным весом 1357.

Согласно формуле, кольца А, В, С и D содержат в β -положении по одному четвертичному атому углерода. Это делает невозможным существование пиррольных колец в молекуле витамина B_{12} и объясняет его отличие от веществ порфириновой структуры. Витамин B_{12} имеет шесть первичных амидных групп и одну вторичную, связывающую аминпропанольный остаток с остатком пропионовой кислоты кольца D. Витамин представляет собой диэфир фосфорной кислоты, в котором свободная кислотная группа фосфорной кислоты нейтрализована одним положительным зарядом атома кобальта. Это находится в согласии с относительной устойчивостью фосфорной группировки в витамине B_{12} , а также с нейтральностью последнего при электрофорезе и противоположность одноосновности, проявляемой фактором В.

Приведенное строение молекулы витамина B_{12} хорошо согласуется и с рядом ранее установленных фактов, а именно: образованием в результате гидролитического расщепления амидных связей смеси 5, 6 и 7 основных кислот, одного моля аминпропанола и 6 молекул аммиака; получением при окислении хромовокислым натрием производных пирролидина.

В дальнейшем для удобства написания мы будем в соответствии с приведенной формулой изображать структуру витамина B_{12} условно в следующем виде:



Группа циана заряжена отрицательно и занимает одно из координационных положений. Она выделена отдельно для удобства изображения реакций обмена, учитывая легкость ее замещения другими группами.

Четыре нуля означают четыре пары общих электронов, насыщающие следующие четыре координационные связи кобальта. В формуле они представлены связями кобальта с имидазольным и тремя пирролиновыми циклами.

Буквой R условно обозначена остальная часть молекулы витамина B_{12} , а два минуса при ней означают ее группы, несущие недостающие отрицательные заряды и связанные одна координационной, а другая простой ионной связью с кобальтом. В структурной формуле это будут связи кобальта соответственно с азотом пирролидинового цикла и группой фосфорной кислоты.

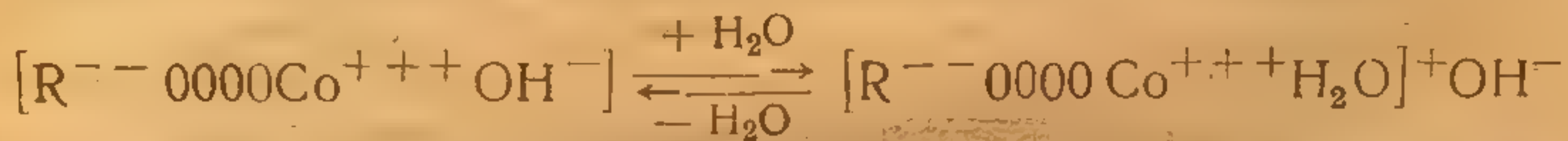
Производные витамина B_{12}

Как уже упоминалось, цианогруппа может вытесняться из координационной сферы другими атомами или группами атомов и поэтому возможно существование большого числа про-

изводных витамина B_{12} . Исходя из этого, для удобства номенклатуры предложено называть основную часть структуры витамина B_{12} (без цианогруппы) кобаламином, а сам витамин — цианокобаламином.

Цианогруппа может замещаться на гидроксил, образуя оксикобаламин (по старому обозначению — витамин B_{12a} , B_{12b} и B_{12d} , оказавшиеся идентичными). Оксикобаламин был выделен, наряду с цианокобаламином, из культуральной жидкости *Str. griseus*, *Str. aureofaciens* и из экстрактов печени. Оксикобаламин может быть также получен путем освещения видимым светом растворов цианокобаламина (особенно важна длина волны в 365 мμ) с удалением отщепляемой цианогруппы путем продувания азота. В темноте при наличии ионов циана легко происходит обратное воссоединение при $pH=5-6$. Оксикобаламин получается и при каталитическом гидрировании витамина B_{12} с окисью платины.

Молекула витамина B_{12} является электронейтральной, в то время как оксикобаламин проявляет себя как основание, давая растворы с pH , равным около 9. Это происходит потому, что в водных растворах оксикобаламин, подобно некоторым другим комплексным соединениям, превращается в аквакобаламин-гидроксид и находится в равновесной системе:



Изучение поведения оксикобаламина при электрофорезе показало, что в растворах с pH ниже 8,1 преимущественно присутствует аквакобаламин, а при больших значениях pH — оксикобаламин.

В молекуле аквакобаламина группа OH находится во внешней сфере комплекса и легко может замещаться на анионы кислот, давая легко диссоциирующие в водных растворах соли аквакобаламина — гидроксида. Среди них известны аквакобаламин — сульфат $[R^{--}0000Co^{+++}H_2O]_2^{+}SO_4^{--}$, аквакобаламин — хлорид $[R^{--}0000Co^{+++}H_2O]^{+}Cl^{-}$ и др.

В молекуле оксикобаламина группа OH находится во внутренней сфере комплекса и также может замещаться на ионы, давая, однако, недиссоциирующие производные (табл. 1). Интересно, что из всех производных лишь цианокобаламин дает блестящие рубиновокрасные кристаллы, цвет кристаллов других производных темнокрасный.

Образование тех или иных производных будет зависеть от относительной концентрации ионов, присутствующих в растворе, и их способности вступать в координационную связь с кобальтом. Например, оксикобаламин при наличии в растворе ионов хлора переходит в хлорокобаламин, а последний при добавлении цианата калия дает цианатокобаламин.

Таблица 1

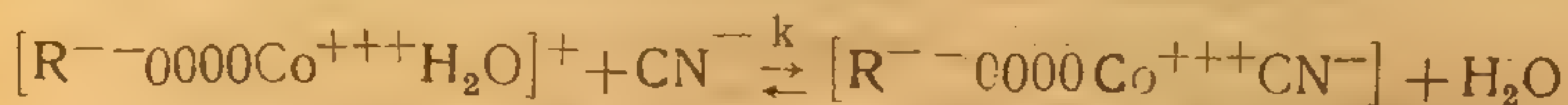
Характеристика производных кобаламина

Название	Схематическая формула	Максимумы спектра абсорбции	
		длина волн $m\mu$	$E_{1\%}^{1cm}$
Оксикобаламин	$[R^{--}0000Co^{+++}OH^{-}]$	270 - 277 352,5 530	137 150 56
Цианокобаламин	$[R^{--}0000Co^{+++}CN^{-}]$	278 361 550	115 204 63
Хлор окобаламин	$[R^{--}0000Co^{+++}Cl^{-}]$	274 - 275 352 - 353 525 - 530	142 174 59
Бромокобаламин	$[R^{--}0000Co^{+++}Br^{-}]$	274 - 275 352 520 - 530	140 168 59
Нитритокобаламин	$[R^{--}0000Co^{+++}ONO^{-}]$	255 - 275 354 530	187 185 75
Цианатокобаламин	$[R^{--}0000Co^{+++}OCN^{-}]$	272 - 278 353 520 - 530	139 140 54
Сульфатокобаламин	$[R^{--}0000Co^{+++}HSO_4^{-}]$	272 - 275 352 520 - 530	135 163 55
Продукт реакции B_{12} с H_2S	?	273 - 275 352 525 - 530	140 170 58
Тиоцианатокобаламин	$[R^{--}0000Co^{+++}SCN^{-}]$	—	—

Оксикобаламин в присутствии избытка ионов роданида калия образует тиоцианатокобаламин, а реагируя с ионами нитрита, дает нитритокобаламин, выделенный ранее из *Str. griseus* и описанный как витамин $B_{12}c$. При воздействии на витамин B_{12} сероводорода был получен в кристаллическом виде комплекс не установленного пока строения, содержащий серу.

Такие производные витамина B_{12} , как окси-, хлоро-, цианато-, сульфатокобаламины и содержащий серу комплекс, легко превращаются в цианокобаламин при добавлении к их растворам избытка ионов циана. Координационное сродство к циану особенно велико. Об этом говорит невозможность обнаруже-

ния свободных ионов циана при самых тщательных полярографических определениях в растворах витамина В₁₂. При этом равновесие резко сдвинуто вправо и, следовательно, константа К является весьма большой.



Поэтому перевод аква- и оксикобаламинов в цианокобаламин происходит с большой легкостью при наличии ионов циана.

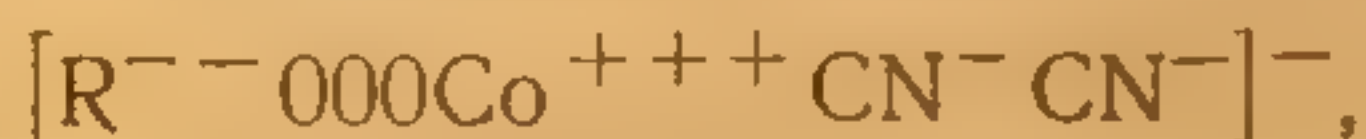
Вместе с тем прочность связи в комплексе группы CN относительна. При выставлении растворов цианокобаламина на свет спектроскопически обнаруживается быстрое появление оксикобаламина, при помещении тех же растворов в темноту происходит обратное присоединение циона [Бакстер (Baxter) и др. 1953)].

Цианогруппа, как и нитритогруппа, постепенно отщепляются и при простом сгущении растворов циано- и нитритокобаламинов и могут быть обнаружены в дистилляте.

Подвижность цианогруппы является также причиной появления двойных зон при проведении распределительной хроматографии на бумаге. Появление второй зоны обусловливается образующимся в процессе хроматографии оксикобаламином, а не обязательно его наличием в исходном материале. Для предотвращения появления двух зон хроматографирование следует вести в атмосфере синильной кислоты.

Помимо нейтральных комплексов циано-, окси-, хлоро-, нитрито- и других кобаламинов и положительно заряженного комплекса (аквакобаламин), установлено также существование отрицательно заряженных комплексов. При избытке ионов циана в щелочных условиях (pH=10—11) образуется дицианидный комплекс, имеющий характерную красно-фиолетовую окраску и быстро разлагающийся при подкислении с образованием цианокобаламина. При избытке ионов сульфита образуется сульфитокобаламин.

Судя по смещению кривых абсорбции, Кули (Cooley, 1951) с сотрудниками полагают, что при этом второй анион смещает одну нейтральную ковалентную связь кобальта, повидимому, с трехвалентным азотом бензимидазольной группы, и потому схематические изображения означенных комплексов можно представить себе следующим образом: дицианокобаламин



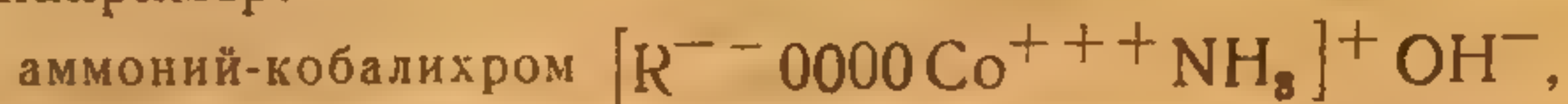
сульфитокобаламин $[R-000Co^{+++}SO_3^{--}]^-.$

Так как отрицательно заряженные комплексы нестойки и образуются в растворах лишь в присутствии избытка ионов, выделить их в чистом виде не удастся.

Описанные выше производные витамина В₁₂ (окси-, нитрито-, цианато-, сульфатокобаламины и комплекс, образующийся

при воздействии H_2S) при клиническом испытании не показали сколько-нибудь заметного различия в активности с самим витамином (цианокобаламином).

Менее изучена в отношении клинической активности группа производных, получающаяся при замещении гидроксила-оксикобаламина основными заместителями — такими, как аммиак, гистидин, амины, пептиды, получившие название кобалихромов, например:



и т. д.

Указанные соединения представляют интерес в том отношении, что витамин B_{12} в природных продуктах встречается в виде сложной комбинации типа кобалихромов с протеиновыми или полипептидными соединениями. Возможно, что и свои функции витамин проявляет именно в этой форме (см. ниже).

Следует, наконец, отметить, что наличие в молекуле витамина B_{12} кобальта и легко присоединяемой группы циана позволяет получать радиоактивный витамин, меченый по $C^{14}N$ или Co^{60} или одновременно по $C^{14}N$ и Co^{60} . Радиоактивный кобальт дают или в среду, в которой выращивают микроорганизмы, или кристаллы витамина B_{12} подвергают нейтронному облучению.

Аналоги витамина B_{12}

До сих пор речь шла о возможности замены цианогруппы в кобальтсодержащей части витамина B_{12} на другие группировки, и эта замена оказалась возможной без потери клинической активности. Еще большие возможности модификации молекулы установлены при изменении ее нуклеотидной части.

Число полученных аналогов очень велико, и номенклатура их носит еще хаотичный характер — нередко одно и то же соединение носит различные названия, а то, что принималось за чистое вещество, при более тщательном исследовании оказывается сложной смесью.

Общим для этой группы веществ является то, что все они, повидимому, неактивны для человека и животных и могут использоваться лишь некоторыми видами микроорганизмов, поэтому вызывает сомнение обозначение этих соединений витаминами.

Основными источниками их получения являются фекалии, содержимое желудочно-кишечного тракта различных животных или культуры кишечных анаэробных микроорганизмов, а также отстой сточных вод («активный ил»).

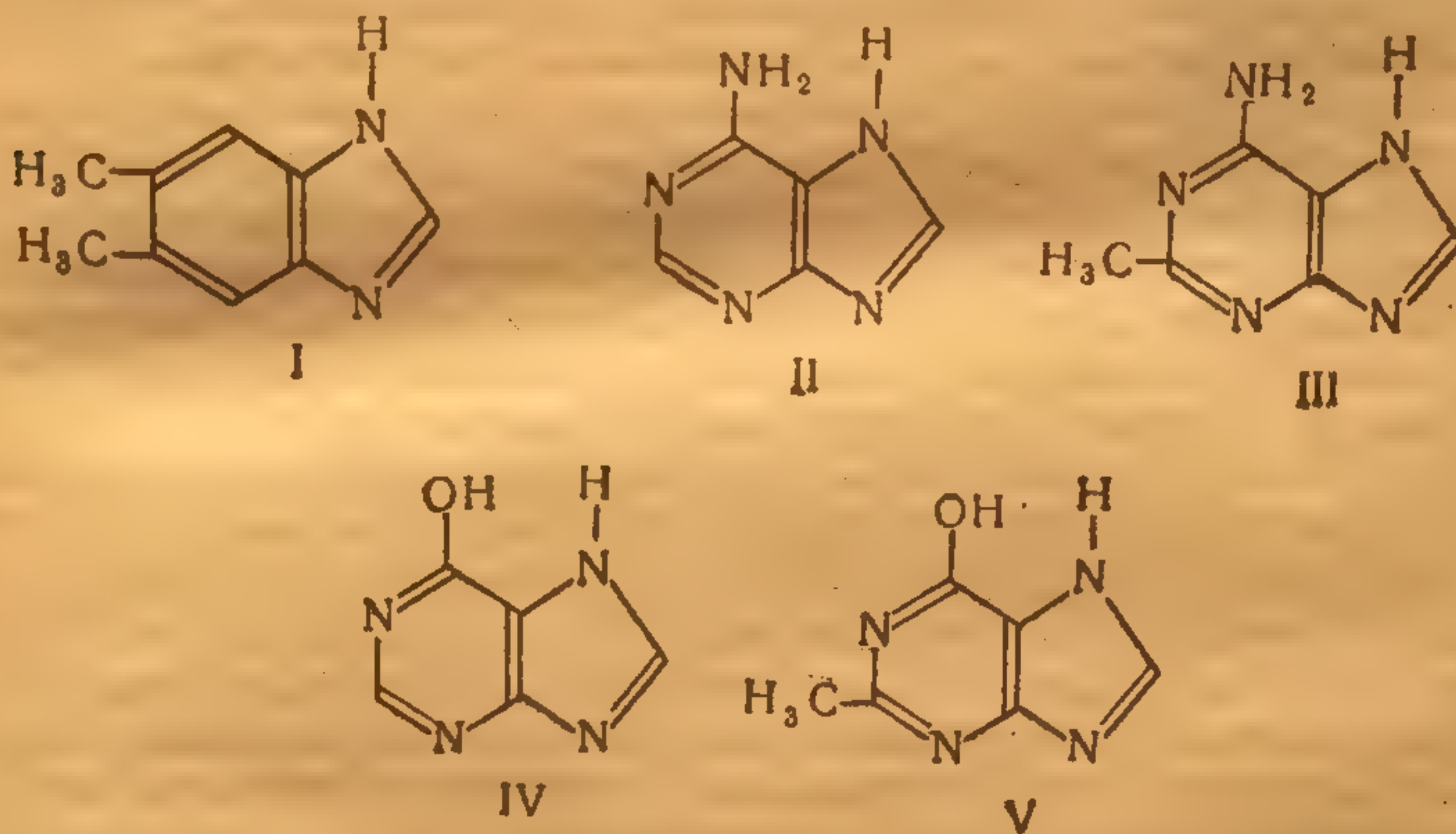
Интересно отметить, что хотя в желудочно-кишечном тракте животных указанные аналоги составляют до 70% и более

от общего содержания кобаламинов, в печени и тканях животных лишь иногда обнаруживаются следы их; главным же витамином является цианокобаламин.

Эти данные, а также прямые опыты по скармливанию псевдовитаминов говорят о высокой избирательной способности животного организма к усвоению лишь нужных, физиологически активных форм витамина.

Несмотря на то, что все аналоги обладают спектрами абсорбции, сходными с таковыми для витамина B_{12} , и имеют тенденцию кристаллизоваться в виде трудно поддающихся разделению смесей, развитие техники распределительной хроматографии на бумаге, особенно электрофореза на бумаге, когда разделение достигается при наличии ничтожной разницы в степени основности, позволило получить очищенные препараты и разобраться до некоторой степени в их отличиях.

Отличие аналогов витамина B_{12} состоит в том [Браун (Brown) и др., 1955], что в нуклеотидной части молекулы вместо 5,6-диметилбензимидазола (I) они содержат аденин (II) или метиладенин (III), или их деаминированные производные, т. е. гипоксантин (IV) или метилгипоксантин (V).



В табл. 2 представлены основные сведения по аналогам витамина B_{12} .

Природа других описанных разными авторами факторов C_1 , C_2 , D, E, F, J еще не установлена.

Если учесть, что в кобальтсодержащей части молекулы всех перечисленных аналогов могут происходить все те замещения, о которых говорилось выше, можно представить себе, какое громадное количество производных, относимых к группе витамина B_{12} , может существовать в природе.

Таблица 2

Аналоги витамина B_{12}

Название	Близко сходны или идентичны	Содержат в нуклеотидной части
Псевдовитамин B_{12} (ψB_{12})	ψB_{12b}	Аденин
Псевдовитамин B_{12d} (ψB_{12d})	ψB_{12c} фактор А витамин B_{12m}	2-метиладенин
Фактор А	ψB_{12d} ψB_{12f} витамин B_{12m}	То же
Витамин B_{12f}	Смесь ψB_{12} и B_{12d}	—
Фактор G	Деаминированный ψB_{12}	Гипоксантин
Фактор H	Деаминированный фактор А	2-метилгипоксантин
Фактор WR	Смесь ψB_{12} и фактора А	—
Фактор В	B_{12} минус нуклеотид	Нет

Попытки выяснения соотношения различных фракций в фекалиях жвачных показали [Форд и Портер (Ford a. Porter, 1953)], что около 70% активности по отношению к *Escherichia coli* относится к фактору А, около 10% — к фактору В, очень небольшая часть приходится на фактор С и остальная небольшая фракция падает на подлинный витамин B_{12} . В количественном отношении это составляет 100—300 μ г для фактора А и 10—30 μ г — для фактора В на 1 кг сухих веществ фекалий.

Фактор В выделен не только из природных материалов, но и может быть получен из любых производных и аналогов витамина B_{12} путем их гидролиза с концентрированной HCl. И в том, и в другом случае он получается в виде аморфного некристаллизующегося продукта, обладающего для штамма *Escherichia coli* (нуждающегося в витамине B_{12}) 20% активности по сравнению с цельной молекулой. Интересно, что этот штамм способен достраивать молекулу и образовывать в зависимости от вносимого в среду того или иного соединения из ряда бензимидазола или аденина или сам витамин, или его аналоги. Этим путем были получены некоторые не найденные еще в природе аналоги витамина B_{12} , свойства которых для биолога могут представлять большой интерес [Форд, Холдсворт и Кон (Ford, Holdsworth a. Kon, 1955)].

Методы определения

Существуют микробиологические, химические и биологические методы определения витамина B_{12} ; из них первые получили наибольшее распространение. При этом используются штаммы микроорганизмов, не способные к синтезу витамина

B_{12} и нуждающиеся в его добавлении в среду. К числу таких штаммов относятся: *Lactobacillus lactis* Dorner, *L. leichmanii*, *Escherichia coli* (иначе *Bact. coli*) и высокочувствительная зеленая одноклеточная водоросль *Euglena gracilis* var. *bacillaris*. Описание методики в советской литературе дано рядом авторов (Райт, Скегс, Рубин, Риттер, 1954; В. Н. Букин, Л. Я. Арешкина, Л. С. Куцева, 1954).

Первые два организма неудобны тем, что требуют сложной по составу питательной среды (до 29 ингредиентов), в то время как *E. coli* растет на простой минеральной среде с добавлением глюкозы и того или иного источника витамина B_{12} .

Достоинством методики является также краткий срок инкубации (24 часа) и высокая чувствительность бактерии, что позволяет вести определения витамина в объектах с весьма низким его содержанием (кровь, моча, молоко). Допустимая наименьшая концентрация витамина B_{12} в подготовленных к анализу экстрактах составляет 0,00002 μ г в 1 мл, а всего на определение требуется 0,003—0,005 μ г.

Основным недостатком методики с *E. coli* является отзывчивость микроорганизма на все псевдовитамины и аналоги витамина B_{12} , что следует учитывать при работе с объектами, подвергавшимися бактериальной ферментации. Метод определения витамина B_{12} с *Euglena gracilis bacillaris* имеет то преимущество, что этот организм значительно специфичнее, не отзывывается на псевдовитамины и многие аналоги и в то же время примерно в 10 раз чувствительнее *E. coli*. Поэтому с ним особенно удобно проводить испытания объектов с весьма низким содержанием витамина. Недостатком методики с *Euglena* является длительность инкубации — от 4 до 7 дней, что затрудняет работу при большом числе анализируемых образцов.

Что касается *L. lactis* Dorner и *L. leichmanii*, то они превосходят по своей специфичности *E. coli*, но уступают *Euglena*.

Появились указания (Форд, 1953) о выделении протозойного микроорганизма *Ochromonas malhemensis*, являющегося еще более специфичным, чем *Euglena*, но широких испытаний с этим организмом еще не проведено.

Наряду с микробиологическими методами, все шире применяются химические методы, один из которых предложен нами (Букин и другие, 1955).

Как правило, химические методы по сравнению с микробиологическими требуют значительно большего количества витамина B_{12} в анализируемом образце и в этом отношении являются макрометодами. Помимо того, при химических определениях необходима предварительная очистка подвергаемых анализу экстрактов с тем, чтобы удалить мешающие определению примеси. Метод химического определения оказался особенно полезным при контроле производства витамина B_{12} и при анализе сырьевых источников с высоким его содержанием.

Следует снова отметить, что многие аналоги и продукты деградации витамина B_{12} обладают почти той же окраской и спектром, что и сам витамин, и поэтому необходимо с осторожностью относиться к результатам колориметрических и спектрофотометрических определений, сопровождая их в ответственные моменты микробиологическими испытаниями с *Euglena gracilis*.

Еще более важно сочетать микробиологические и химические определения с испытаниями анализируемых образцов по методу распределительной хроматографии на бумаге, особенно с применением электрофореза. Для проявления полосы бумаги накладывают на агар, засеянный культурой *E. coli*, и по зонам роста устанавливают очертания хроматограммы (метод биоавтографии). Добавление в агар трифенил-тетразолхлорида делает зоны роста особенно хорошо различимыми благодаря развитию в этих местах темнокрасной окраски (Форд и Холдсворт, 1953). При нанесении на бумагу 20 μ г и более витамина B_{12} зоны распределения хорошо видны непосредственно глазом.

Биологические методы определения витамина B_{12} основаны на учете ростового эффекта при содержании молодых крыс или цыплят на диетах, недостаточных по содержанию витамина B_{12} и, кроме того, дополненных иодированным казеином, с целью наиболее быстрого истощения запасов витамина в организме и повышения потребности в нем (Вольф и Фолкер, 1954).

Так как в основу биологических методов положен учет такого суммарного показателя, как рост, а не каких-либо характерных расстройств от недостатка витамина B_{12} , их нельзя считать специфичными. Биологические методы более всего подходят для оценки кормовых продуктов, основное назначение которых в качестве источников витамина B_{12} и сводится к стимулированию роста.

Как видно из изложенного, за короткий срок разработаны разнообразные методики определения витамина B_{12} и этим созданы благоприятные предпосылки для развития исследовательских работ в этой области.

Источники витамина B_{12}

Первичный синтез витамина B_{12} в природе, повидимому, осуществляется лишь микроорганизмами. Пока нет никаких доказательств возможности его образования в тканях животных и высших растений.

Среди микроорганизмов главная роль принадлежит бактериям, лучистым грибкам (актиномицетам) и синезеленым водорослям. Последние, повидимому, являются основным ис-

точником значительного накопления витамина B_{12} в теле моллюсков, рыб и разных водных животных, в то время как первые прямо или косвенно обуславливают его поступление в организм наземных животных.

Жвачные животные, например, совсем не нуждаются в поступлении извне витамина B_{12} благодаря тому, что богатая микрофлора рубца в достаточной мере синтезирует его при условии наличия кобальта. Если кобальта не хватает, развивается тяжелое заболевание (сухотка), не устраняемое инъекцией солей кобальта, но быстро проходящее при их скармливании.

Такой же эффект достигается и при применении витамина B_{12} , но полное свое действие он проявляет, наоборот, при инъекции. Это говорит о роли кобальта в питании жвачных и способе, каким он осуществляет свои функции.

Синтез витамина происходит в кишечнике и других животных, а также человека, о чем говорит наличие значительных его количеств в содержимом кишечника и в фекалиях, но этот синтез не покрывает полностью потребностей в витамине. По крайней мере это доказано в отношении домашней птицы и свиней, выключение из рациона которых источников витамина B_{12} ведет к снижению его запасов в теле и ухудшению показателей продуктивности (привесы, яйценоскость и т. д.).

Следы витамина B_{12} в почве, в иле стоячих водоемов, в корнях некоторых растений (в наземных частях он, как правило, не обнаруживается), несомненно, микробиологического происхождения. Громадные количества витамина B_{12} образуются при микробиологической очистке сточных вод на городских водоочистительных станциях в виде так называемого активного ила. То же самое мы наблюдаем при культивировании актиномицетов с целью получения антибиотиков. Возможно и специальное культивирование высокопродуктивных штаммов бактерий и актиномицетов для получения витамина B_{12} . При этом важно учесть, что с помощью добавления солей кобальта можно усилить биосинтез кобальтсодержащей части молекулы витамина B_{12} , а путем добавления предшественников рибозидной части молекулы, например, диметилбензимидазола, направить его в сторону образования нужного нам компонента.

Из сказанного видно, какими широкими возможностями мы располагаем для использования существующих и создания новых источников витамина B_{12} в лечебных, пищевых и кормовых целях.

Ниже для иллюстрации относительных количеств витамина B_{12} в тех или иных материалах мы помещаем две таблицы, составленные по данным нашей лаборатории.

В табл. 3 приводятся данные о содержании витамина B_{12} в некоторых органах и тканях.

Таблица 3

Распределение витамина В₁₂ по органам и тканям
(в мкг на 1 кг сухого вещества)

Вид	Мышцы	Стенки кишечника	Печень	Почки	Селезенка	Икра
Лещ	37	450	940	2 100	—	180
Сом	37	1 240	1 520	7 770	920	—
Судак	18	510	2 080	2 610	—	260
Треска	50	430	—	820	—	920
Лосось	80	1 200	1 500	600	2 400	700
Крупный рогатый скот	55	—	1 200— 1 800	2 000	—	—

Из табл. 3 видно, что больше всего содержат витамин В₁₂ почки, печень, стенки кишечника. Мышечная ткань во много раз беднее этим витамином.

В табл. 4 приводятся данные о содержании витамина В₁₂ в различных продуктах и препаратах.

Таблица 4

Содержание витамина В₁₂ в различных продуктах и препаратах (в мкг на 1 кг)

Наименование	Содержание витамина В ₁₂	
	при естественной влажности	на сухое вещество
Продукты животного происхождения		
Мышцы крупного рогатого скота	14	55
Печень	300—450	1 200—1 800
Почки	500	2 000
Сердце	70	250
Мышцы свиньи	7,5	30
Мышцы теленка	9	36
Печень трески необезжиренная	40	140
Печень трески обезжиренная	90	350
Печень осетра	1 190	3 680
Печень судака	1 300	4 830
Печень кита (кашалота)	326	740
Мясо черноморских мидий	294	1 500
Молоко коровье	4—5	—
Молоко козье	0,3	—
Молоко кобылье	2—3	—

Продолжение

Наименование	Содержание витамина В ₁₂	
	при есте- ственной влажности	на сухое вещество
Творог сушеный	—	10—30
Яичный желток	—	30
Мука рыбная обычная	—	30—50
Мука рыбная, пригото- вленная с использованием внутренностей рыб	—	100—200
Мука мясокостная	—	25—50
Содержание рубца жвачных животных	—	100—300
Содержимое сычуга	—	1 250
Продукты микробиологи- ческого происхождения		
Мицелий <i>Str. aureofaciens</i>	100	500
Мицелий <i>Str. aureofaciens</i> с добавлением в среду Со	1 000	5 000
Мицелий <i>Str. griseus</i>	80	400
Мицелий <i>Str. griseus</i> с добав- лением в среду Со	400	2 000
Культуральная жидкость <i>Str.</i> <i>aureofaciens</i> целиком (с Со)	500	—
Культуральная жидкость <i>Str.</i> <i>griseus</i>	400—800	—
Культуральная жидкость про- пионовокислых бактерий	1 000	—
Мицелий <i>Str. olivaceus</i> (с Со)	2 000	10 000
„Активный ил“	75—150	3 000—6 000
Дрожжи пекарские	0	0
Дрожжи пивные	0	0
Фармацевтические препараты		
Камполон на 1 мл	1,3	—
Камполон МЖ на 1 мл	0,2	—
Антианемин	0,6	—
Пергепар	0,3—0,7	—
Витамин В ₁₂	15—30	—

Из табл. 4 видно, что, помимо внутренних органов живот-
ных, весьма высоким содержанием витамина В₁₂ обладают
различные продукты микробиологического происхождения, из
которых наибольший интерес представляют культуральные
жидкости и мицелий актиномицетов, являющиеся отходом при
производстве антибиотиков и дающие клинически активные
формы кобаламина. Из этих источников нами и было налажено
в сотрудничестве с работниками медицинской промышленности
производство витамина В₁₂.

Значительный интерес представляет также культура про-
пионовокислых бактерий, не требующая аэрации и накапливаю-
щая также большие количества витамина B_{12} .

Дрожжи, как и следовало ожидать, исходя из литератур-
ных данных, витамина B_{12} не образуют.

«Внутренний» фактор и витамин B_{12}

Известная гипотеза Кастля, объясняющая аддисон-бирме-
ровскую болезнь недостаточностью «внутреннего» фактора,
необходимого для усвоения «внешнего» фактора, в настоящее
время уточнена в том отношении, что «внешним» фактором
оказался витамин B_{12} , усвоение которого у подобного рода
больных действительно катастрофически падает — до
 $1/50$ — $1/100$ от нормы [Хейнл, Бетчелл и Кастль (Heinle, Bethell a.
Castle, 1953)]. Причиной неусвоения является ненормальная
секреция желудочного сока, в котором, по терминологии Каст-
ля, не хватает «внутреннего» фактора.

Естественно, что внимание многих исследователей переключи-
лось на выяснение природы «внутреннего» фактора, и по
этому вопросу накоплена уже большая литература. Сложив-
шееся положение в этой области напоминает то, которое име-
лось в свое время в отношении витамина B_{12} : отсутствие дру-
гих надежных методов испытания активности «внутреннего»
фактора, кроме как на больных с пернициозной анемией, по-
степенное получение все более активных препаратов и, наряду
с этим, практическое применение некоторых из них (вентри-
кулин, бифакон и др., представляющие собой экстракты из
слизистой свиного желудка).

Однако проблема в целом как в отношении природы, так
и механизма действия «внутреннего» фактора остается еще
не решенной.

В основном все сходятся на том, что «внутренний» фактор
является белком, так как он не диализуется, инактивирует-
ся в нормальном желудочном соке при нагревании до 60° и
может быть сконцентрирован методами фракционного разде-
ления белков.

Этот белок может связываться с витамином B_{12} , образуя
термолабильный, не расщепляющийся при диализе и неактив-
ный для микроорганизмов комплекс, повышающий усвоение ви-
тамина B_{12} в кишечнике. О повышении усвоения судят или по
количеству выделяемого с фекалиями меченого витамина B_{12} ,
введенного больным пернициозной анемией в период рецидива
вместе с препаратом «внутреннего» фактора, или по клиниче-
ской картине крови.

Оказалось, однако, что многие белки способны давать с ви-
таминам B_{12} недиализующиеся и неусвояемые микрооргани-
змами комплексы; клинически же активны из них далеко не все.

Обычным материалом для получения препаратов «внутреннего» фактора служит слизистая пилорической части свиного желудка или дуоденума, а также желудочный сок здоровых людей. Так, Гласс и сотрудники (Glass и др., 1952) при фракционировании слизистой свиного желудка выделили активную фракцию и предположительно охарактеризовали ее как мукопротеин.

При пероральном ежедневном введении 3С μ г витамина B_{12} вместе с 50—250 мг этой фракции в большинстве случаев наблюдалась нормализация картины крови.

Пруссов и сотрудники (Prusoff и др., 1953) детально описали разделение белков солевого экстракта из высушенного свиного желудка с помощью обычной техники фракционного высаливания сернокислым аммонием. Фракция, выпадавшая при насыщении в пределах 35—55%, составляла менее 2% от общего содержания белка и была наиболее активной. Дневные дозы в количестве 13 мг этой фракции вместе с 5 μ г витамина B_{12} давали положительный клинический эффект. При электрофоретических испытаниях эта фракция оказалась, однако, неоднородной, содержащей семь компонентов.

Нами была применена методика фракционирования белков по Дуберту с сотрудниками (Dubert, 1953) с применением повышающихся концентраций метилового спирта при различных значениях рН среды; при этом была получена из мукоидального слоя пилорической части свиного желудка фракция с выходом около 1,5%, способная прочно связывать 5 μ г витамина B_{12} на 1 мг белка (при 24-часовом диализе расщепления не происходит).

Высушенный лиофильным способом препарат имеет розовый цвет, в спектре абсорбции имеет два характерных максимума, один из которых свойствен витамину B_{12} (362 m μ) и второй (280 m μ) обуславливается главным образом белком. Клиническое испытание препарата проводится.

Уименга с сотрудниками (Wijmenga, 1954), исходя из того же материала и добавляя к нему кристаллический витамин в самом начале, выделил при электрофорезе фракцию с содержанием 3,7 μ г витамина B_{12} на 1 мг белка, оказавшуюся физиологически активной при дозировке в 2,3 мг. Дальнейшая очистка привела к получению двух новых фракций, одна из которых содержала 12,8 μ г, а вторая — 10,4 μ г витамина B_{12} на 1 мг белка, но обе фракции физиологически оказались неактивными. Возможно, что дополнительная очистка удалила какой-то компонент, входящий, помимо витамина и белка, в комплекс «внутреннего» фактора.

Наиболее активные и однородные препараты были получены Латнер и Унглей (Latner a. Ungley, 1953, 1954) из свиного желудка и желудочного сока здоровых людей. Ими была применена техника ультрафильтрации для концентрирования

«внутреннего» фактора; основным же приемом являлся ионофорез на толстой фильтровальной бумаге с экстракцией белка по зонам и испытанием его связывающей способности и активности в качестве «внутреннего» фактора. Наилучшие препараты при клинических испытаниях были активны в дозе всего 2 мг. Электрофоретически они были гомогенны и на основании аналитических данных представляли собой мукопротеины с содержанием 9—9,7% азота, 11—12% гексозамина, 1,2—1,5% триптофана и 16—21% сахаров.

Если в отношении изучения природы «внутреннего» фактора исследования существенно продвинулись вперед как в смысле разработки методических приемов, так и получения все более активных препаратов, то в отношении механизма действия «внутреннего» фактора, кроме предположений, по существу не имеется никаких твердых фактов.

По мнению одних исследователей (Смит, 1954), главной функцией «внутреннего» фактора является предохранение витамина B_{12} от поглощения различными формами кишечных бактерий, заселяющими верхние отделы кишечника и даже желудок больных пернициозной анемией вследствие ахилии. Эти бактерии действительно способны поглощать сравнительно большие количества витамина B_{12} . Однако, если бы дело сводилось только к этому, тогда, казалось бы, должны быть активны препараты витамина B_{12} с дрожжевой нуклеиновой кислотой, гепарином или лизоцимом, в которых витамин недоступен для бактерий, между тем клинически они оказались неэффективными.

По другому предположению, комплекс витамина более легко адсорбируется, чем свободный витамин, и дело здесь даже не в самой связи, а в способности белковой части комплекса делать каким-то образом стенку кишечника более проницаемой для витамина. Поэтому белковая часть витамина может быть дана за несколько часов до приема самого витамина или одновременно, но не после приема витамина. Как осуществляется взаимодействие «внутреннего» фактора со стенкой кишечника, остается совершенно неясным.

Биохимические функции витамина B_{12}

К настоящему времени накоплен значительный материал, указывающий на многообразные функции витамина B_{12} в обмене веществ организма.

Тщательными исследованиями установлено его несомненное участие в синтезе лабильных метильных групп с образованием таких физиологически важных соединений, как метионин, холин, креатин. Наиболее важными источниками образования подвижного метила оказалась [Арнштейн и Нейбергер (Arnstein a. Neuberger, 1953)] прежде всего оксиметильная группа

серина, затем формальдегид, образующийся при анаэробном окислении углеводов, и отчасти α -углерод глицина. Витамин B_{12} катализирует синтез метильной группы из всех этих предшественников.

В ряде работ показано участие витамина B_{12} и в переносе готовых метильных групп от одного акцептора к другому, но значение этой реакции по сравнению с указанной выше является подчиненным и спорным. Эту функцию скорее выполняет фолиевая кислота.

Способностью витамина B_{12} стимулировать образование метионина и холина обуславливается, надо полагать, его выраженное липотропное действие, т. е. предохранение печени от жировой дегенерации или удаление из нее накопившегося избытка жира и стерина.

Наряду с фолиевой кислотой, витамин B_{12} принимает участие в синтезе нуклеиновых кислот. Казалось бы, что с этим можно связать его действие в качестве фактора созревания эритроцитов, однако положительные данные пока получены лишь при культивировании микроорганизмов, когда в средах удавалось заменить фолиевую кислоту большими количествами готового тимина, а витамин B_{12} — большими количествами тимидина.

В отношении роли витамина B_{12} в белковом обмене продолжают накапливаться доказательства, что он способствует лучшему использованию аминокислот, снижая их содержание в крови и ускоряя включение их в молекулу белка. Одновременно наблюдается лучшее использование потребляемого белка и повышение его содержания в плазме. Неясно, однако, с какими реакциями эти явления связаны и не являются ли они вторичным результатом.

Подобно этому не ясна роль витамина B_{12} в обмене тирозина. Повышение содержания фенольных соединений в крови и моче у больных пернициозной анемией во время рецидива и быстрое их снижение до нормы при назначении витамина B_{12} говорят о сопутствующих изменениях в обмене тирозина, но в чем они состоят, пока неизвестно.

Витамин B_{12} оказывает защитный эффект против токсического действия тироксина, но не оказывает заметного угнетающего действия на тиреоидную функцию человека при дозировках в 100 μ г в день.

Едва ли не самым интересным и обещающими являются результаты исследований, показавшие способность витамина B_{12} восстанавливать дисульфидные — $S-S$ — соединения в сульфгидрильные — SH — соединения.

Вначале это было показано Линг и Чоу (Ling a. Chow, 1952) в опытах со срезами крысиной печени в отношении гомоцистеина и гомоцистина, а также окисленного и восстановленного глутатиона.

В дальнейшем этими же авторами было показано (1953), что при развитии анемических состояний у крыс на почве недостатка железа, фолиевой кислоты или витамина B_{12} только в последнем случае резко падает содержание сульфгидрильных соединений в красных кровяных клетках; инъекция же витамина B_{12} контрольным животным полностью от этого предохраняла.

Было установлено, что изменения в содержании SH-групп относятся к глутатиону.

Точно такие же результаты были получены авторами (1954) в отношении больных пернициозной анемией, у которых резко пониженное содержание глутатиона быстро восстанавливалось под влиянием инъекций витамина B_{12} .

Так как многие ферменты, принимающие участие в углеводном и жировом обмене и в таких основных процессах, как деление и рост клеток, содержат в составе активных группировок SH-группы, естественно было предположение, не занимает ли витамин B_{12} ключевую позицию в смысле поддержания этих ферментов в активном состоянии и тем самым включается в сложную цепь обменных процессов.

О возможности этого говорят наблюдения Эрла с сотрудниками (Earl и др., 1953), которые выявили у больных с пернициозной анемией резко повышенное по сравнению с нормой содержание пирувата в крови через 90 минут после введения глюкозы натощак (в норме 0,94 мг, у больных 1,7—2,6 мг пирувата в 100 мл крови). После лечения витамином B_{12} эта разница исчезала.

Резкое снижение содержания фосфолипидов в крови подобных больных наблюдали Линг и Чоу, но этот уровень быстро возвращался к норме после дачи витамина B_{12} . Аналогичное нарушение липоидного, а также углеводного обмена ими наблюдалось у крыс, лишенных витамина B_{12} .

Если учесть, что основной формой функционирования витамина B_{12} в организме, по новым данным, является не пиррофосфат тиамин, а липотиамид-пиррофосфат, активная или сопряженная функциональная группа которого, так называемая липоевая кислота $[HOOC - (CH_2)_4 - CH - CH_2 - CH_2]$, по-



переменно в процессе переноса ацетильного остатка от пирувата переходит из окисленного $\begin{array}{c} S \\ | \\ S \end{array} > R$ состояния в восста-

новленное $\begin{array}{c} HS \\ | \\ HS \end{array} > R$ и обратно, можно думать, что витамин B_{12} включается в этот процесс и способствует переносу ацетильного остатка на окисленную форму тиаминового кофермента. При недостатке витамина B_{12} , возможно, потому и происходит сни-

пируват +
S
ацетил S
HS
HS
LTPP
HS
Схема ок
Из приведен
се коэнзима А,
является SH-г
CH₂-CH₂-SH
может быть ис
которые описан
реакций образ
рина, холина и
Мысль о том
S-S-групп, пол
при его недост
SH-формы коэн
рования (Смит,
Наконец, Хан
способность ви
тания при ска
того витамина
но полагать, что
ния каротина,
вращения в витамин
Авторы полага
участия витамина
щения каротина

жение скорости переноса остатка ацетила и повышение содержания пирувата. Для пояснения ниже приводится одна из простейших схем окислительного декарбоксилирования пиру-

вата, где $\begin{array}{c} \text{S} \\ | \\ \text{S} \end{array} \text{LTPP}$ — липотиамид-пирофосфат, CoASH — коэнзим А и DPN — дифосфопиридин — нуклеотид.

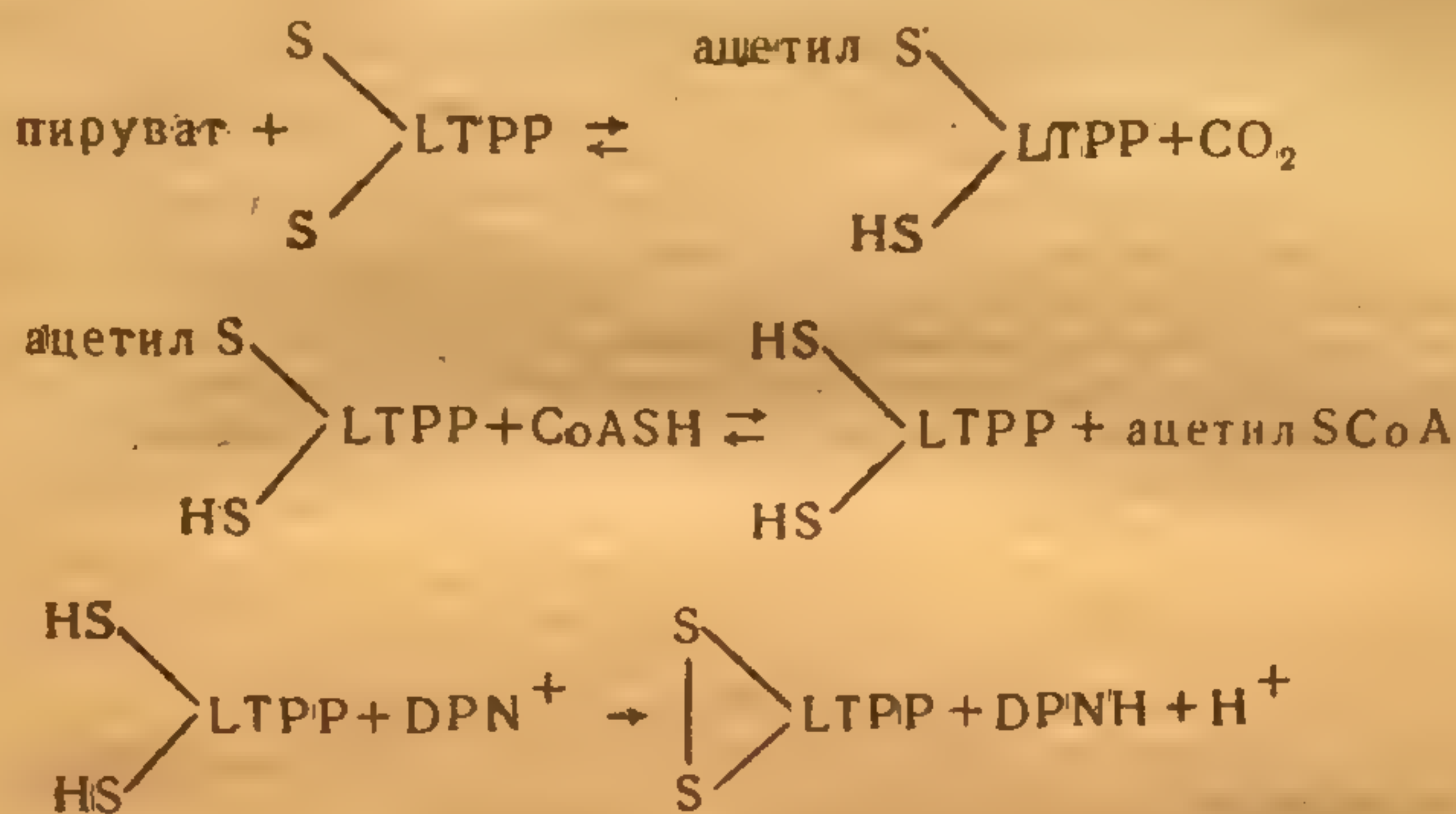


Схема окислительного декарбоксилирования пирувата.

Из приведенной схемы видно также участие в этом процессе коэнзима А, активной группировкой которого опять-таки является SH-группа в виде β-меркапто-этиламина (—NH—CH₂—CH₂—SH). Образующийся в реакции ацетилкоэнзим А может быть использован для всех реакций ацетилирования, которые описаны для пантотеновой кислоты, в том числе для реакций образования жирных кислот, фосфолипидов, холестерина, холина и ацетилхолина.

Мысль о том, что витамин В₁₂ влияет на восстановление S—S-групп, получила дальнейшее подтверждение в том, что при его недостатке снижается способность к образованию SH-формы коэнзима А и использованию ацетата для ацетилирования (Смит, 1954).

Наконец, Хай и Вильсон (High a. Wilson, 1953) отметили способность витамина В₁₂ повышать отложение витамина А в тканях при скармливании каротина; при скармливании же готового витамина А подобного эффекта не наблюдалось. Можно полагать, что это происходит в результате повышения усвоения каротина, или, что более вероятно, вследствие его превращения в витамин А.

Авторы полагают, что это является косвенным результатом участия витамина В₁₂ в синтезе холина и последнего в превращении каротина в витамин А.

Приведенные данные являются далеко еще не достаточными для понимания механизма физиологического действия витамина В₁₂, но они в то же время говорят о многообразии его функций и потому есть все основания искать пути его применения не только при лечении пернициозноподобных заболеваний, но и ряда других расстройств и нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

- Букин В. Н., Арешкина Л. Я. и Куцева Л. С., Биохимия, 1954, 19, 713.
- Букин В. Н., Арешкина Л. Я. и Скоробогатова Е. П., Методы определения витаминов, Изд. АН СССР, 1955.
- Преображенский Н. А. и Генкин Э. И., Химия органических лекарственных веществ, Химиздат, 1953.
- Райт Л., Скегс Э., Рубин С. и Риттер Э., Методы микробиологического определения витаминов и аминокислот, Изд. иностранной литературы, 1954, 207.
- Труфанов А. В., Успехи современной биологии, 1950, 29, 464.
- Armitage J. B., Cannon J. R., Johnson A. W., Parker L. F. J., Smith E. L., Stafford W. H. a. Todd A. R., Journ., Chem. Soc., 1953, p. 3849.
- Arnstein H. R. V. a. Neuberger A., Bioch. Journ., 1953, 55, 259.
- Baxter N., Norsford J. a. Wokes F., Journ. pharm. a. pharmacol., 1953, 5, № 10, 723.
- Brink C., Hodgkin D. C., Lindsey J., Pickworth J., Robertson J. H. a. White J. G., Nature, 1954, 174, 1169.
- Bonnett R., Cannon J. R., Johnson A. W., Sutherland L., Todd A. R. a. Smith E. L., Nature, 1955, 176, 4477, 328.
- Brown F. B. Coin J. C., Gant D. E., Parker L. F. J. a. Smith E. L., Bioch. Journ., 1955, 59, 82.
- Cannon J. R., Johnson A. W. a. Todd A. R., Nature, 1954, 174, 1168.
- Cooley G., Ellis B., Petrow V., Beaven G. H., Holiday E. R. a. Johnson E. A., Journ. Pharm. Pharmacol., 1951, 3, 271.
- Dubert J. M., Slizewick P., Robeyrott N., Ann. Inst. Pasteur, 1953, 84, 370.
- Earl C. J., Hawary M. F. S., Thompson R. H. S. a. Webster E. R., Lancet, 1953, I, 115.
- Emery W. B., Harran W. J., Brit. med. Journ., 1945, 75, I.
- Emery W. B., Parker L. F. J., Biochem. J., 1946, 40, iv.
- Fantes K. H., Page J. E., Parker L. S. J. a. Smith E. L., Proc. Roy. Soc. (London), 1949, B. 136, 592.
- Folkers K. a. Wolf D., Chemistry of vitamin B₁₂, Vitamins and Hormons, 1954, 12, I (New York).
- Ford J. E., Brit. Journ. Nutrit., 1953, I, 299.
- Ford J. E. a. Holdsworth E. S., Bioch. Journ., 1953, 53, XXII.
- Ford J. E., Holdsworth E. S., Kon S. K., Bioch. Journ., 1955, 59, 86.
- Ford J. E., Porter J. W., Brit. Journ. Nutrit., 1953, 7, 326.
- Glass G. B. J., Boyd Rubinstein a. Svigals C., Science, 1952, 115, 101.
- Hagemann G., Produits Pharmaceutiques, 1953, 8, N 12, 707.
- Heinle R. W., Bethell F. H., Castle W. B., London J. M. a. Solter W. T., Journ. amer. med. assoc., 1953, 151 (I), 40.
- High E. G. a. Wilson S. S., Journ. Nutrition, 1955, 50, 203.
- Hodgkin D. C., Pickworth J., Robertson J. H., Trueblood K. H., Prosen R. J. a. White J. G., Nature, 1955, 176, 325.
- Kuehl F. A., Shunk C. H. a. Folkers K., J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 251.

- Kaczka E. A. a. Folkers K., Journ. Amer. chem. soc., 1953, 75, 6317.
Latner A. L. a. Ungley C. C., Brit. Med. Journ., 1953, I, 1448; Lancet, 1954, 266, 497.
Ling C. T. a. Chow B. F., Journ. Biol. Chem., 1952, 198, 439.
Ling C. T. a. Chow B. F., Journ. Biol. Chem., 1953, 202, 445; 1954, 206, 797.
Minot G. R. a. Murphy W. P., Journ. Amer. med. assoc., 1926, 87, 470.
Prusoff W. H., Welch A. D., Heinle R. W., Meachom G. G., Blood, 1953, 8, 491.
Rickes E. L., Brink N. G., Koniuszy F. R., Wood T. R. a. Folkers K., Science, 1948, 107, 396.
Shorb M. S., Journ. biol. chem., 1947, 169, 455; Journ. Bacter., 1947, 53, 669.
Schmid H., Ebnöther A. a. Karrer P., Helv. Chim. Acta, 1953, 36, 65.
Smith E. L., Annal. Review of Biochemistry, 1954, 23, 245.
Sommer H., Vitamin B₁₂, Monographie, 1954 (Berlin).
Subbarow Y., Hastings A. B. a. Elkin M., Anti-pernicious anemia substances of liver. Vitamins and Hormones, 1945, 3, 237 (New-York).
Vogel H., Chemie und Technik der Vitamine, II, 2, 227, 1953 (Berlin).
Wijmenga H. G., Thompson K. W., Stern K. G. u. O'Connell, Bioch. et Bioph. Acta, 1954, 13, 144.
Wolf D. E. a. Folkers K. E., The Vitamins, 1954, I, 396.

РОЛЬ ВИТАМИНА В₁₂ В ФИЗИОЛОГИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ И ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРНИЦИОЗНЫХ (В₁₂-ДЕФИЦИТНЫХ) АНЕМИЙ

Проф. Г. А. Алексеев

Из 3-й терапевтической клиники (зав. — заслуженный деятель науки
проф. И. А. Кассирский) Центрального института
усовершенствования врачей

Открытие витамина В₁₂ неразрывно связано с историей изучения этиологии, патогенеза и лечения пернициозной анемии. Напомним основные пути развития этой интереснейшей клинической и биологической проблемы.

С. П. Боткин (1884) впервые показал возможность развития и излечения злокачественного малокровия, возникшего в связи с экзогенной причиной — инвазией широким лентецом (*Diphyllbothrium latum*).

А. Н. Крюков (1922) показал наличие мегалобластического сдвига кроветворения при спру и практическую излечимость пернициозной спру-анемии под влиянием рациональной диеты и терапии, восстанавливающей нормальную деятельность кишечника.

Майнот и Мерфи (Minot a. Murphy, 1925) сообщили о целебном действии сырой печени при злокачественном малокровии. Касл (1929) получил ремиссию у больных пернициозной анемией путем назначения им сырого мяса, обработанного желудочным соком здорового человека. Опыт Касла в различных модификациях был проверен многочисленными авторами, в том числе Д. А. Левиной (1941—1942) в нашей клинике.

Наблюдения Касла послужили отправным моментом в создании известной схемы, согласно которой нормальный эритропоэз стимулируется неким антианемическим принципом (гемопоэтином), получающимся в результате взаимодействия так называемого внешнего антианемического фактора, содержащегося в пищевом (мясном) белке, и так называемого внутреннего антианемического фактора, вырабатываемого слизистой желудка. В свете этой концепции развитие пернициозной анемии рассматривалось как результат выпадения желудочного антианемического фактора и

вследствие этого нарушенного синтеза гемопоэтина, необходимого для нормального течения процессов эритропоэза. Данная концепция при всей своей прогрессивности по сравнению с прежними теориями, рассматривавшими пернициозную анемию как анемию гемолитическую, носила скорее характер эмпирической гипотезы, чем научно обоснованной теории.

Формула Касла: «Внешний фактор + внутренний фактор = антианемический принцип» в настоящее время не может удовлетворить клиницистов и физиологов. Отвлеченные понятия о факторах и принципе требуют замены новыми конкретными представлениями.

Выделенный первоначально из сырой печени кристаллический витамин B_{12} (Лестер-Смит, 1948), являющийся по своему составу цианкобаламином, уже в ничтожно малых дозах, исчисляемых микрограммами (т. е. миллионными долями грамма), вызывает у больного пернициозной анемией гематологическую и клиническую ремиссию.

Столь высокая антианемическая активность витамина B_{12} , оказавшаяся в 1 000 раз выше активности другого антианемического витамина — фолиевой кислоты, позволяет считать, что витамин B_{12} представляет собой выделенный в химически чистом виде внешний антианемический фактор, содержащийся в белках животного происхождения (мясо).

В настоящее время можно считать установленным, что витамин B_{12} представляет собой основное действующее начало препаратов печени, свиного желудка и др. На этом основании была предложена (Гейнле, Бетелл, Касл и др., 1953) стандартизация антианемических препаратов по содержанию в них витамина B_{12} ¹. Кристаллический витамин B_{12} эффективен только при условии его парэнтерального введения. При пероральном введении в обычных дозах витамин B_{12} неэффективен.

По литературным данным (Росс и др., 1953), лишь введение стократных доз — 3 000 μ г витамина B_{12} per os или per rectum дает гематологический эффект в виде ретикулоцитарного криза на 5—6-й день и гематологическую ремиссию, начиная с 20-го дня.

Из сырых продуктов, содержащих витамин B_{12} , лишь печень и свиной желудок (в меньшей степени почки) оказались эффективными антианемическими средствами, действующими при пероральном применении. Что касается сырого мяса, то, по данным Касла и др. (1949), оно обладает высокой антианемической активностью при условии его парэнтерального введения в виде концентрата — «мясного камполона», не уступающего в своей активности обычному «печеночному» камполону. При пероральном же приеме, как показали ранние наблюдения Касла (1929), сырое мясо активно лишь в смеси с желудочным соком, содержащим внутренний антианемический фактор. Природа последнего, как известно, раскрыта лишь в по-

¹ По данным лаборатории, руководимой В. Н. Букиным, содержание витамина B_{12} в некоторых сериях отечественного камполона составляет 1,2—1,5 μ г /мл.

следнее время благодаря электрофоретическим исследованиям Гласса и др. (1952), убедительно доказавшим белковый характер этого фактора, представляющего собой гастромукопротеин (обозначенный другими авторами как «железистый мукопротеин» — glandular mucoprotein). Обнаруженный в желудочном соке человека (исключая больного пернициозной анемией) железистый мукопротеин является секретом фундальных желез, способствующим усвоению витамина B_{12} из пищевых белков. Роль гастромукопротеина сводится, повидимому, к тому, что он предохраняет витамин B_{12} от захватывания кишечными бактериями, для которых этот витамин (как и для всех живых существ) является жизненно важным метаболитом.

Идентичность мукопротеина внутреннему антианемическому фактору подтверждается на практике тем, что добавление к витамину B_{12} белкового секрета, получаемого со слизистой свиного желудка, повышает усвояемость витамина B_{12} и доводит эффективность внутреннего приема этого витамина до эффективности, получаемой при парэнтеральном введении тех же доз витамина B_{12} (Хэлл и др., 1953).

Секрецию гастромукопротеина следует рассматривать как одну из важнейших функций желудка. В связи с этим уместно напомнить, что виднейший ученик И. П. Павлова — Б. П. Бабкин — еще в 1915 г. в своем труде «Внешняя секреция пищеварительных желез» высказывал мысль о значении желудочного муцина в физиологии пищеварения. Несомненно, что секреция внутреннего фактора — гастромукопротеина — подчиняется тем же физиологическим нейро-гуморальным влияниям, которым подчиняется секреция всех пищеварительных желез. По данным Гласса и др., секреция гастромукопротеина регулируется, в частности, блуждающим нервом. Последний, а также инсулин усиливают секрецию гастромукопротеина.

Белково-витаминный комплекс — протейн-цианкобаламин, получающийся в результате чисто физической, агрегатной связи пищевого витамина B_{12} с железистым мукопротеином, представляет собой микробиологически неактивное соединение, т. е. он не способствует росту кишечных микроорганизмов и не утилизируется последними, а всасывается в желудочно-кишечном тракте и откладывается в печени. Мы полагаем, что исключительная антианемическая активность сырой печени, ее усвояемость и эффективность при пероральном приеме больными пернициозной анемией следует объяснить тем, что «печеночный» витамин B_{12} в отличие от «мясного» представляет собой комплексное соединение, неусвояемое микроорганизмами кишечника и полностью ассимилируемое макроорганизмом.

По последним данным Гласса (1954), витамин B_{12} , меченый по кобальту, будучи введен внутрь, на уровне слизистой кишечника освобождается от связи с гастромукопротеином и всту-

пает в непрочное соединение с акцептором витамина B_{12} , способствующим проникновению последнего в эпителиальные клетки слизистой. Дальнейший путь витамина B_{12} — из кишечника в печень — совершается через кровеносное русло; здесь витамин B_{12} , освободившись от связи с акцептором, вступает в более прочное соединение с белками плазмы, главным образом с α_1 -глобулином.

По данным польских ученых Островского, Скаржинского и Жака (1954), около половины связанного с белковыми фракциями витамина B_{12} находится в связи с α_1 -глобулином, другая половина находится в связи с α_2 -, β - и γ -глобулинами, а также с альбуминами. Лишь 7% от общего количества витамина B_{12} в плазме крови находятся в свободном состоянии. Считают, что основную роль в ферментативных процессах, свойственных витамину B_{12} , выполняет в организме комплекс витамина B_{12} — α_1 -глобулин, который по аналогии с α_1 -глобулином — трансферрином — обозначается B_{12} -трансферрином.

Метод радиоактивных изотопов позволил Глассу проследить за поступлением витамина B_{12} в печень и показать, что витамин B_{12} задерживается в печени до 3 месяцев. У больных пернициозной анемией витамин B_{12} , не всасывающийся в кишечнике, выделяется в больших количествах с калом. Введение больному пернициозной анемией внутреннего фактора (гастромукопротеина), способствуя всасыванию витамина B_{12} , резко уменьшает выделение витамина B_{12} с калом. При введении гастромукопротеина больному спру такого результата не получается; это лишний раз доказывает, что генез пернициозноподобной анемии при спру связан не с недостатком «внутреннего» фактора, а, вероятнее всего, с нарушенной всасывательной функцией кишечника по отношению к внешним антианемическим факторам — витамину B_{12} и особенно фолиевой кислоте.

Витамин B_{12} , находящийся в плазме крови в свободном виде, выделяется из организма с мочой. При миэлолейкозах концентрация витамина B_{12} в крови в 15—20 раз превышает норму.

Вопрос о том, действует ли витамин B_{12} (введенный в организм внутрь или парэнтерально) непосредственно на костный мозг или путем активации другого антианемического вещества — фолиевой кислоты, содержащейся в сырой печени в больших количествах, остается еще открытым. Литературные данные по этому вопросу противоречивы. В свете затронутой проблемы несомненный интерес представляют наблюдения Астальди, Вальдини и Фругони (1948), Томпсона (1952), Нивега (1953), изучавших влияние различных антианемических веществ вне организма, в условиях культуры тканей. При этом оказалось, что печеночные экстракты, так же как фолиевая кислота в чистом виде, будучи добавлены к культуре костного мозга больных пернициозной анемией в стадии обострения,

способствуют ускоренному вызреванию мегалобластов и появлению клеток нормобластического ряда, между тем как кристаллический витамин B_{12} в этих условиях оказался неэффективным.

Споставляя эти наблюдения с клиническими, демонстрирующими исключительно высокую активность кристаллического витамина B_{12} , приходится согласиться с тем, что условия действия витамина B_{12} *in vitro* и *in vivo*, повидимому, различны. Возможно, что роль витамина B_{12} в организме заключается в активации фолиевой кислоты. Ряд авторов считает, что витамин B_{12} является как бы ферментом, разрывающим связь фолиевой кислоты с неактивной группой, в результате чего высвобождается фолиновая кислота, представляющая собой метаболитно-активную форму фолиевой кислоты¹. Превращение фолиевой кислоты в фолиновую имеет место преимущественно в печени, а также в почках и в незначительной степени в костном мозгу. Пути поступления витамина B_{12} и его роль в физиологической стимуляции кроветворения могут быть представлены в виде схемы, в которой прежние названия антианемических факторов заменены конкретными понятиями, отражающими содержание последних, а именно: внутренний фактор заменен названием «фундальный секрет» (гастромукопротеин), внешний фактор — «витамин B_{12} » (цианкобаламин), а гемопэтин заменен названием «белково- B_{12} -витаминный комплекс» (протеин-цианкобаламин).

Пути поступления в организм витамина B_{12} и его роль
в физиологии кроветворения

ВИТАМИН B_{12}

Парентеральный путь
(инъекции печеночного или
мясного экстракта, а также
кристаллического витамина B_{12})

Пероральный путь
(прием внутрь сырой печени
или печеночных экстрактов, а
также мяса, яиц и т. д.)

↓
Соединение витамина B_{12} с
секретом фундальных желез—
гастромукопротеином

↓
Всасывание белково- B_{12} -ви-
таминного комплекса слизистой
желудка и тонкого кишечника
и его откладывание в печени

↓
Поступление в костный мозг витамина B_{12} (или активированной фолиевой кислоты — фолиновой кислоты) и стимулирующее влияние на процессы вызревания кровяных клеток.

¹ В микробиологическом отношении фолиновая кислота представляет собой фактор роста *Leuconostoc citrovorum*, тогда как фолиевая кислота — фактор роста *Lactobacillus casei*.

Роль белкового состава крови и, в частности, альфа-глобулиновой фракции, связывающей витамин B_{12} и «транспортирующей» его до костного мозга, требует еще дальнейшего изучения.

Баланс витамина B_{12} в организме подчиняется общим закономерностям, управляющим обменом витаминов. Дефицит витамина B_{12} , как и дефицит любого другого витамина, может развиваться как в результате экзогенной недостаточности, т. е. недостаточного содержания данного витамина в пище¹, так и вследствие различных моментов эндогенного порядка, сопровождающихся нарушенным усвоением, повышенным потреблением или разрушением витамина B_{12} .

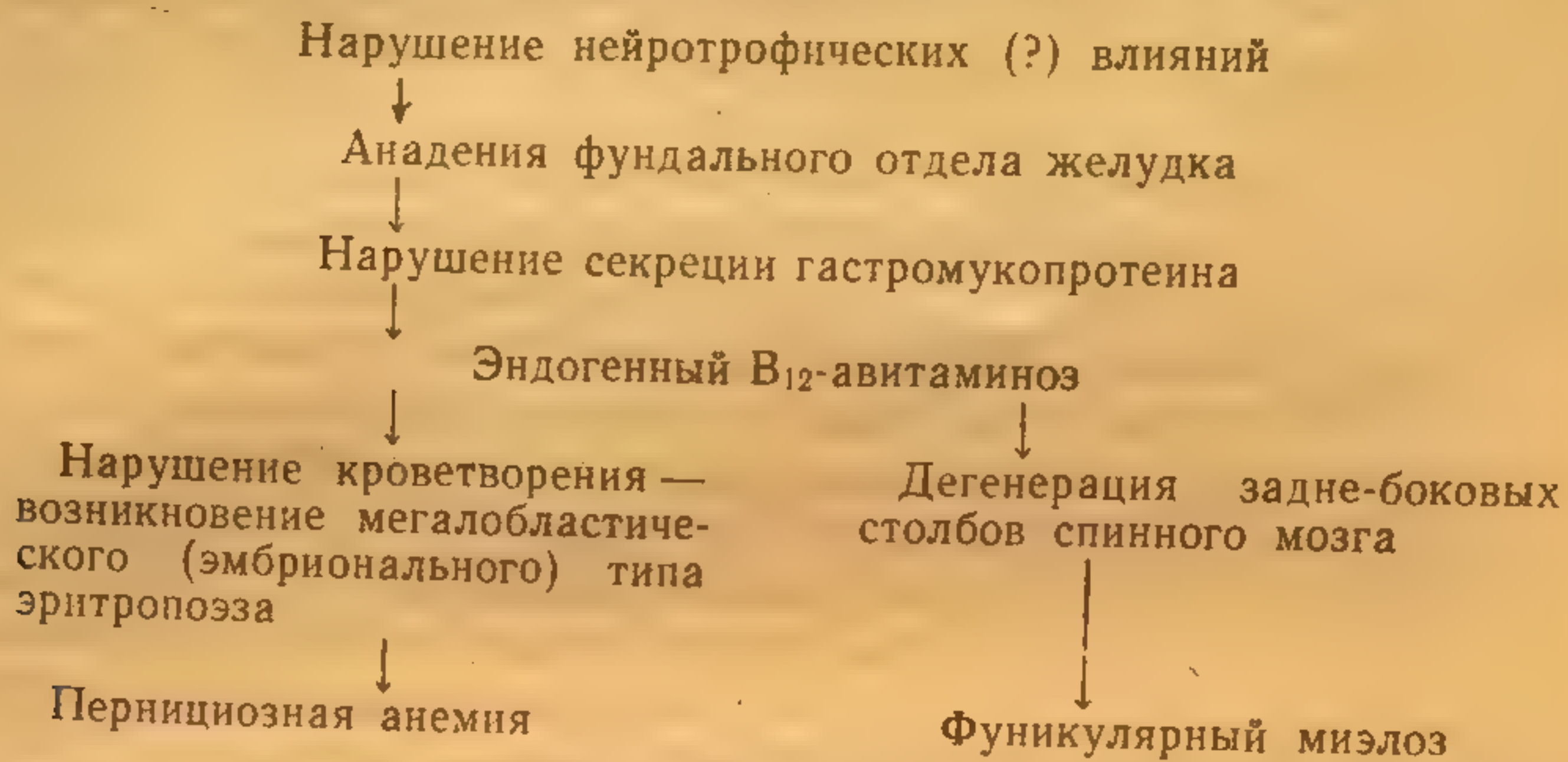
Вернейшим тестом, определяющим состояние B_{12} -недостаточности организма, является пернициозно-анемическая картина крови, характеризующаяся гиперхромной, макро- и мегалоцитарной анемией с более или менее выраженным мегалобластическим сдвигом кроветворения, вплоть до полного исчезновения нормального, гесп. нормобластического, эритропоэза и возникновения неполноценного (с точки зрения продукции эритроцитов) мегалобластического эритропоэза. B_{12} -дефицитная природа пернициозно-анемических состояний различной этиологии доказывается положительным эффектом, оказываемым витамином B_{12} , который (будучи введен в чистом виде или в форме тех или других печеночных препаратов) нормализует кроветворение в короткий срок.

Мы не разделяем высказывавшегося в последнее время некоторыми авторами предположения о связи пернициозной анемии с фуникулярным миелозом в смысле первичного поражения нервной системы, обуславливающего вторичную патологию кроветворения.

Мы рассматриваем патологию обеих систем — и нервной, и кроветворной — как различные проявления одной и той же причины, приводящей к состоянию B_{12} -авитаминоза, причем патология кроветворения, как известно, обычно предшествует патологии нервной системы. Но мы склонны допустить (в порядке предположения), что атрофические изменения слизистой желудка, приводящие в конечном итоге к преждевременной инволюции секреторных желез желудка и прекращению фундальной секреции, необходимой для усвоения витамина B_{12} , связаны, быть может, с первичными нарушениями нервной трофики (см. схему).

¹ Возможность экзогенного B_{12} -авитаминоза, связанного с недостаточным поступлением витамина B_{12} с пищей, доказывается описанными в США случаями пернициозной анемии у грудных детей, вскармливаемых молочным порошком (так называемая алиментарная мегалобластная, гесп. пернициозная, анемия).

Генез нейро-анемического синдрома при агастральной форме V_{12} -авитаминоза (болезни Бирмера)



В отличие от прежнего представления об анаденции желудка как об органическом, необратимом состоянии, мы в настоящее время допускаем возможность функциональных, обратимых анадений (или, лучше сказать, гипоадений), при которых секреция «железистый мукопротеин» может частично сохраниться и даже, быть может, восстановиться под влиянием соответствующих неспецифических стимулирующих воздействий. В пользу подобного предположения говорят наблюдения авторов, главным образом «допеченочной эры» (Стоктон, 1919, и др.), отмечавших у единичных больных злокачественным малокровием длительные (до 20 лет) ремиссии, означавшие практическое выздоровление.

Фуникулярный миелоз не является специфическим при болезни Бирмера — он встречается и при других состояниях V_{12} -авитаминоза. Нам пришлось наблюдать этот синдром и при агастрической пернициозной анемии в связи с субтотальной резекцией желудка.

У женщины 46 лет, перенесшей субтотальную резекцию желудка по поводу аденокарциномы, через год после операции развилась тяжелая пернициозная анемия (Hb 16%, эр. 650 000, цветной показатель 1,3) и выраженный фуникулярный миелоз.

Болезнь Бирмера с точки зрения наших современных знаний является классическим, но далеко не единственным примером эндогенного V_{12} -авитаминоза у человека.

К эндогенным V_{12} -авитаминозам мы относим также пернициозно-анемические синдромы (в сочетании с фуникулярным миелозом или без него), возникающие при полипозе, раке или сифилеме желудка, а также в связи с операцией субтотальной резекции или полного удаления желудка. Известны (пока единичные) случаи развития пернициозно-анемического синдрома в связи с операцией искусственного пищевода, сопровождающейся полным исключением желудка из пищеварительного

процесса (Г. А. Алексеев, Н. Т. Ларченко, 1954), а также при диафрагмальных грыжах, сопровождающихся ущемлением фундального отдела желудка. Все эти формы пернициозных анемий различной этиологии, связанные с функциональным или органическим выключением желудка из пищеварительного процесса (вследствие чего нарушается ассимиляция пищевого витамина B_{12}), объединяются нами в группу агастральных¹ B_{12} -дефицитных анемий. Принадлежность данных анемических состояний к B_{12} -дефицитным анемиям подтверждается клиническими наблюдениями, показывающими терапевтическую активность витамина B_{12} при этих состояниях.

Эндогенный B_{12} -авитаминоз может развиваться и при сохраненной желудочной секреции вследствие нарушения условий всасывания (или разрушения) витамина B_{12} в кишечнике.

Наиболее типичной, приближающейся по своей симптоматике к «классической» пернициозной анемии, является глистная пернициозная анемия, вызываемая инвазией широким лентецом.

Этиологическая роль широкого лентеца в развязывании пернициозной анемии (доказываемая положительным результатом глистогонного лечения) рассматривается нами не с точки зрения токсического, resp. гемолитического влияния паразита, как полагали старые авторы, и не с точки зрения токсического подавления желудочной секреции (исследования Хеландера и других авторов указывают на то, что у носителей широкого лентеца, как правило, сохранена желудочная секреция). Мы рассматриваем развитие глистной пернициозной анемии в плане нарушенной экономики макроорганизма вследствие происходящего в кишечнике использования витамина B_{12} и фолиевой кислоты паразитом, обладающим широкой резорбционной поверхностью. Избирательность поражения глистной пернициозной анемией только некоторых лиц из большого количества носителей указывает, с нашей точки зрения, на решающее значение исходного состояния макроорганизма в смысле недостаточного (к моменту заражения широким лентецом) запаса антианемических веществ. Нередкие случаи развития типичной пернициозной анемии с циклическим течением через некоторое время после изгнания широкого лентеца подтверждают значение индивидуальной предрасположенности к заболеванию пернициозной анемией.

Патогенез пернициозных и пернициозноподобных анемических состояний, возникающих при различных анатомических и функциональных поражениях тонкого кишечника (затяжные энтериты типа спру, полипозы, опухоли и резекция тонкого кишечника, желудочно- и еюно-толстокишечные свищи), еще

¹ Понятием агастрии мы обозначаем состояния функционального выключения желудка (при его анатомической сохранности), сопровождающиеся нарушением секреции мукопротеина.

недостаточно освещен. Несомненно, что в происхождении этих форм малокровия, которые мы объединяем под названием ан-э-н-т-е-р-а-л-ь-н-ы-х анемий, играют роль моменты нарушенного всасывания в пораженном тонком кишечнике как железа, так и антианемических факторов — витамина B_{12} , фолиевой кислоты. Несомненное значение имеет также нарушение биосинтеза фолиевой кислоты, осуществляемое в физиологических условиях кишечными сапрофитами.

Следует учесть, что в отличие от «чистой» формы B_{12} моноавитаминоза, развивающегося при выпадении желудочной (точнее, фундальной) секреции и реализующего картину типичной пернициозной анемии, поражения тонкого кишечника, сопровождающиеся общей (белковой, минеральной и поливитаминной) недостаточностью, ведут к реализации смешанной железо-витаминодефицитной анемии. Поэтому, наряду с тропической, типично пернициозной спру-анемией гиперхромного типа с мегалобластическим сдвигом кроветворения в костном мозге, в странах с умеренным климатом чаще встречаются спру-анемии нормохромного типа с макронормобластическим сдвигом кроветворения. Анемии последнего типа, так же как и типичная пернициозная спру-анемия, поддаются терапевтическому воздействию B_{12} -содержащих препаратов (камполон), однако, как показали наблюдения Б. П. Шведского, З. Г. Тепляковой и А. К. Костиной (1954), а также наши наблюдения (1955), наиболее эффективным антианемическим препаратом при спру-анемии является фолиевая кислота; последняя, наряду с фолиновой кислотой, оказалась эффективной и при B_{12} -резистентных формах спру-анемии (Хэлл, 1953).

Наблюдения над терапевтической активностью фолиевой, а также фолиновой кислоты при спру-анемии позволяют высказать предположение, что данная анемия, так же как и другие пернициозноподобные макроцитарные анемии, наблюдаемые при патологических состояниях кишечника, а возможно, и печени, больше связаны с недостаточностью фолиевой кислоты, чем с недостаточностью витамина B_{12} . Поэтому, учитывая тесные взаимоотношения витамина B_{12} и фолиевой кислоты, мы полагаем, что макроцитарные пернициозноподобные анемии, впредь до окончательного уточнения их патогенеза, лучше обозначать, как B_{12} -фолиеводефицитные анемии.

Недостаточно еще изучен патогенез пернициозной анемии беременных, что объясняется чрезвычайной редкостью этого страдания.

Сохраненная желудочная секреция и развитие анемии с V месяца беременности (т. е. с той поры, когда у плода происходит физиологическая смена эмбрионального, resp. мегалобластического, типа кроветворения нормобластическим) позволяют связывать происхождение этой формы малокровия с повышенным расходом печеночных запасов антианемических

Этиология анемий

А. Эритроген

1. Агастр

1. Анастасия
ного от
ка, воз
почве
первот
ских вл
2. Диффуз
ский г
раке, с
распро
полипо

3. Гастроэ

4. Выключе
ка пр
искус
шевод
ние
диафр
грыж

II. Ан

1. Глисти
(шир

2. Затаж
(спр

3. Резек
киш
доч
сток

III. Б
(втора

Б. Э

Вскар
лочным
козьим

Этиология и патогенез В₁₂-фолиеводефицитных анемий

Этиологические факторы	Патогенетический механизм	Нозологические формы
А. Эндогенная недостаточность витамина В₁₂ (фолиевой кислоты)		
I. Агастрии		
1. Анадения фундального отдела желудка, возможно, на почве нарушения нервнотрофических влияний	Нарушенное извлечение из пищи витамина В ₁₂ вследствие выпадения фундального секрета — гастромукопротеина	Пернициозная (В ₁₂ -дефицитная) анемия Бирмера
2. Диффузный ахилический гастрит при раке, сифилисе и распространенном полипозе желудка	То же	Симптоматическая анемия пернициозного (В ₁₂ -дефицитного) типа
3. Гастроэктомия	" "	Агастрическая пернициозная (В ₁₂ -дефицитная) анемия
4. Выключение желудка при операции искусственного пищевода, ущемление желудка при диафрагмальной грыже	" "	То же
II. Анэнтерии		
1. Глистная инвазия (широкий лентец)	Нарушенное усвоение витамина В ₁₂ (фолиевой кислоты) в кишечнике	Глистная пернициозная (В ₁₂ -фолиеводефицитная) анемия
2. Затяжной энтерит (спру)	То же	Пернициозная (В ₁₂ -фолиеводефицитная) спру-анемия
3. Резекция тонкого кишечника, желудочно-и дуоденально-кишечный свищ	" "	Анэнтеральная анемия пернициозного (В ₁₂ -фолиеводефицитного) типа
III. Беременность (вторая половина)		
	Повышенное расхождение витамина В ₁₂ (фолиевой кислоты)	Пернициозная (В ₁₂ -фолиеводефицитная) анемия беременных

Б. Экзогенная недостаточность витамина В₁₂ (фолиевой кислоты)

Вскармливание молочным порошком, козьим молоком и т. п.	Недостаток (отсутствие) витамина В ₁₂ (фолиевой кислоты) в пищевых продуктах	Алиментарная пернициозная (В ₁₂ -фолиеводефицитная) анемия детей (США)
---	---	---

витаминов (фолиевой кислоты, витамина B_{12}), переходящих из организма беременной женщины в организм плода. В пользу B_{12} -фолиеводефицитного генеза пернициозной анемии беременных говорят благоприятные результаты лечения, полученные от применения витамина B_{12} и особенно от сырой печени и неочищенных печеночных экстрактов, содержащих фолиевую кислоту (Хэлл, 1953). Рассматривая происхождение пернициозной анемии беременных с точки зрения повышенного расходования антианемических веществ, не следует преуменьшать решающего значения индивидуального предрасположения; в пользу последнего говорит как исключительная редкость страдания, так и отдельные случаи перехода пернициозной анемии беременных в типичную, хронически рецидивирующую пернициозную анемию, не связанную с беременностью.

Раскрытие патогенеза пернициозной анемии в свете B_{12} -авитаминоза, с одной стороны, и налаженное ныне нашей медицинской промышленностью производство витамина B_{12} в промышленных масштабах — с другой, по-новому ставят вопросы профилактики и лечения этого заболевания.

Могучее антианемическое действие витамина B_{12} испытано в отечественных клиниках рядом авторов (Т. А. Чернцева, М. Б. Эйдинова, С. И. Шерман, Н. С. Поверго и В. А. Фрейдзон, Л. И. Яворковский).

По наблюдениям сотрудников нашей клиники (Д. А. Левина, Ю. Л. Милевская), быстрая — в течение 24—48 часов — нормализация кроветворения с последующим (на 4—6-й день) ретикулоцитарным кризом наступает в результате применения одной инъекции в 30 и даже 15 γ (μ г) витамина B_{12} . Указанная доза витамина B_{12} , вызывающая трансформацию мегалобластического костного мозга в нормобластический и кратчайший срок равна по своей эффективности массивной дозе (10—20 мл) камполона (так называемый камполоновый удар). Наступление гематологической ремиссии у больных, поступавших в состоянии тяжелого рецидива злокачественного малокровия, возникает в результате применения 2—3 инъекций по 30 γ (μ г) или 3—6 инъекций по 15 γ витамина B_{12} . В среднем на курс лечения для достижения гематологической ремиссии требуется 60—90 μ г, минимум — 45 μ г, максимум — 105 μ г витамина B_{12} ¹. Доза витамина B_{12} , необходимая для достижения ремиссии (без применения других антианемических средств), обозначается нами как доза насыщения. Доза насыщения не только способствует трансформации на данном этапе мегалобластического костного мозга в нормобластический, но обеспечивает вызревание последующих генераций эритробла-

¹ Нами применялся отечественный витамин B_{12} , полученный из продуктов ферментации грибка *Streptomyces griseus* лабораторией витаминов Института биохимии имени Баха.

стов по физиологическому
Дальнейшее исследование
Д. А. Левинной,
крови, но оно
ния», т. е. гер-
такого уровня
для нормальной
блестящий эффект
(фуникулярный)
тельных доз.

Рейзнер и В.
важным пораже-
(фуникулярным)
на курс лечения
миссии — от 4
шегося в столь
тамина B_{12} выд-
ствия при этих
было использов-
дает с данными
ной с фуникул-

По своему
много превосхо-
вора о фолиев-
не предотвращ-
щением введен-
кает угроза ре-
пернициозной

основном от де-
имеющихся в о-
хранившегося
(фолиевой кис-
руемых кишеч-

При назна-
приема витам-
потребность
авторов, от 2
довать с целью
вводить один
(в виде инъек-
тейном) ¹

Предложен
именно 30 μ г
¹ По литератур-
предение таблеток
и «Бифактон», со-
внутреннего фак-
парентеральное

стов по физиологическому, гесп. нормобластическому, типу. Дальнейшее введение витамина B_{12} , как показали наблюдения Д. А. Левиной, не влияет существенным образом на картину крови, но оно необходимо в качестве «терапии поддержива-ния», т. е. терапии, направленной на сохранение в организме такого уровня содержания витамина B_{12} , который необходим для нормального течения процессов кроветворения. Не менее блестящий эффект оказывает витамин B_{12} на нервный синдром (фуникулярный миелоз) при условии введения более значи-тельных доз.

Рейзнер и Вейнер (1953) вводили больным с комбиниро-ванным поражением задне-боковых столбов спинного мозга (фуникулярным миелозом) от 4 000 до 13 000 μ г витамина B_{12} на курс лечения и в 6 случаях из 7 получили длительные ре-миссии — от 4 до 9 месяцев. Если учесть, что до 98% вводим-шегося в столь больших дозах (по 1 000 μ г на инъекцию) ви-тамина B_{12} выделялось с мочой, то коэффициент полезного дей-ствия при этих условиях составит всего 2%, т. е. фактически было использовано от 80 до 260 μ г витамина B_{12} . Это совпа-дает с данными Д. А. Левиной, получившей ремиссию у боль-ной с фуникулярным миелозом после 240 μ г витамина B_{12} .

По своему антинеуритическому действию витамин B_{12} на-много превосходит действие анейрина — витамина B_{12} , не го-воря о фолиевой кислоте, применение которой, как известно, не предотвращает развития фуникулярного миелоза. С прекра-щением введения витамина B_{12} (в той или иной форме) возни-кает угроза рецидива болезни. Сроки наступления рецидива пернициозной анемии весьма индивидуальны, они зависят в основном от двух причин: 1) темпа расходования и выделения имеющихся в организме запасов витамина B_{12} и 2) степени со-хранившегося усвоения экзогенных источников витамина B_{12} (фолиевой кислоты) как поступающих с пищей, так и синтези-руемых кишечными микроорганизмами.

При назначении профилактического противорецидивного приема витамина B_{12} следует исходить из того, что суточная потребность человека в нем составляет, по данным разных авторов, от 2 до 3 μ г. На основе этих данных можно рекомен-довать с целью профилактики рецидива пернициозной анемии вводить один раз в 10—15 дней 20—30 μ г витамина B_{12} (в виде инъекций или в таблетках вместе с гастромукопро-теином) ¹.

Предложения некоторых авторов вводить меньшие дозы, а именно 30 μ г в месяц (из расчета 1 μ г в день), себя не оправ-

¹ По литературным данным (Гейрих и Лаган, 1953), пероральное введение таблетизированного витамина B_{12} в виде препаратов «Биопар» и «Бифактон», содержащих в одной таблетке 6—7,5 μ г витамина B_{12} на 30 μ г внутреннего фактора (гастромукопротеина), столь же эффективно, как парентеральное введение витамина B_{12} в тех же дозах.

дали: по данным Берда (1950), у 7 человек из 18, получавших указанную дозу, наступали рецидивы болезни.

Следует помнить, что избыточные дозы витамина B_{12} — свыше 30 $\mu\text{г}$ на один прием — быстро выводятся из организма с мочой. Попытки радикального излечения больных пернициозной анемией путем однократного введения одной массивной дозы в 1000 $\mu\text{г}$ (1 г) витамина B_{12} в расчете на создание «годового» запаса этого витамина не увенчались успехом (Рейзнер и Вейнер, 1953).

Необходимо также учитывать, что витамин B_{12} снимает только явления специфической B_{12} -недостаточности. Поэтому эффективность лечения больных пернициозной анемией витамином B_{12} зависит от индивидуальных особенностей: у больных с «чистой» формой B_{12} -авитаминоза витамин B_{12} дает полную ремиссию в минимальной дозе насыщения, составляющей, по нашим данным, 45 $\mu\text{г}$ (по другим авторам — 40 $\mu\text{г}$). У других же больных после максимальной реакции на введение витамина B_{12} выявляется гипохромная железодефицитная анемия, требующая дальнейшего лечения препаратами железа (в сочетании с печеночной «терапией поддержания») и эритроцитотерапии.

Переливание эритроцитной массы как метод заместительной терапии при пернициозной анемии сохраняет свое значение, особенно в случаях пернициозной комы. Предположения некоторых авторов (А. Ф. Коровников, 1938; Г. Х. Довгялло, 1951) о патогенетическом значении гемотрансфузий (переливаний эритроцитной массы) при пернициозной коме (анемии) в свете современных данных отпадают, так как известно, что во всей плазме крови здорового человека содержится не более 1 $\mu\text{г}$ витамина B_{12} (при условии максимальной концентрации витамина B_{12} , составляющей в нормальной плазме 0,035 $\gamma\%$).

В заключение следует признать, что с открытием экзогенного фактора кроветворения — витамина B_{12} — клиника получила мощное терапевтическое средство лечения и профилактики пернициозно-анемических состояний. Вместе с тем мы полагаем, что изучение физиологических процессов ассимиляции витамина B_{12} макроорганизмом открывает перспективные возможности воздействия на эндогенные процессы усвоения витамина B_{12} , например, путем усиления фундальной секреции (при сохранившемся железистом аппарате), что приведет к окончательному разрешению проблемы болезни Бирмера.

ЛИТЕРАТУРА

Алексеев Г. А., Анемии, М., 1953.

Алексеев Г. А., К вопросу о патогенезе малокровия при поражениях желудочно-кишечного тракта, Клиническая медицина, 1954, 11, стр. 15.

Владос Х. Х., К вопросу о сущности действия органотерапии (печеночная диета и свиной желудок) при бирмеровской анемии, Вестник эндокринологии, 1937, 3—6, стр. 425.

- Довгялло Г. Х., Злокачественное малокровие (болезнь Бирмера), Минск, 1951.
- Коровников А. Ф., Аддисон-бирмеровская болезнь в симптомах неотложности, Советское здравоохранение Узбекистана, 1938, 7, стр. 10.
- Крюков А. Н., Анемия при спру, Медицинская мысль Узбекистана, 1927, 1, стр. 28.
- Ларченко Н. Т., Случай гиперхромной анемии у больной с искусственным пищеводом после отравления каустической содой, Терапевтический архив, 1954, 12, стр. 77.
- Левина Д. А., Метод «камполонового удара» в лечении злокачественного малокровия, Клиническая медицина, 1949, 4, стр. 39.
- Лестер Смит, Витамин В₁₂. Биохимия и физиология витаминов, 6, М., 1953, стр. 157.
- Чернцова Т. А. и Эйдинова М. Б., О применении витамина В₁₂ с лечебной целью. XXXII пленум ученого совета ЦОЛИПК 24—29 мая 1954 г. (тезисы), М., 1954.
- Шведский Б. П., Теплякова З. Г., Костина А. К., Лечение спру фолиевой кислотой в комплексе с другими методами терапии. XXXII пленум ученого совета ЦОЛИПК 24—29 мая 1954 г. (тезисы), М., 1954.
- Шерман С. И., Поверго Н. С. и Фрейдзон В. А., Сравнительная оценка эффективности антианемина МЖ и витамина В₁₂ при лечении болезни Аддисон-Бирмера. XXXII пленум ученого совета Центрального ордена Ленина института гематологии и переливания крови 24—29 мая 1954 г., М., 1954.
- Яворковский Л. И., О ближайших результатах лечения витамином В₁₂ болезни Аддисон-Бирмера. XXXII пленум ученого совета Центрального ордена Ленина института гематологии и переливания крови. 24—29 мая 1954 г., М., 1954.
- Castle W., Observations on the etiological relations of achylia gastrica to pernicious anemia, Amer. Journ. of the med. Sc., 1929, 6, p. 748.
- Glass G., Boyd L., Rubinstein M. a. Svigals C., Relations of glandular mucoprotein from human gastric juice to Castle's intrinsic anti-anemie factor, Science, 1952, 101: 115.
- Hall B. E., Diagnosis and treatment of nutritional anemia, Journ. amer. med. assoc., 1953, 1, p. 1.
- Heinle R., Bethell F., Castle W., London J. and Sallen W., Control of U. S. P. anti-anemic preparations, Journ. amer. med. assoc., 1953, 1.
- Heinrich H. C. u. Lahann H., Die orale Vitamin В₁₂ Resorptions Exkretions test, Dtsch. med. Wschr., 43, S. 1475, 1953.
- Marmion B., Gardner H., Saint E. a. Stubbe J., Gastric mucoprotein and intrinsic factor., Lancet, 6754, p. 273, 1953.
- Minot G. and Murphy W., Treatment of pernicious anemia by a special diet., Journ. amer. med. assoc., 1926, p. 470.
- Mollin D. and Ross G., Vitamin В₁₂ concentrations of serum and urine in the first 72 hours after intramuscular injections of the vitamin, Journ. clin. Pathol., 1953, 1, p. 54.
- Nieweg H., The effect of liver extract in cultures of megaloblastic bone marrow., Scand. Journ. clin. and labor. investig., 1953, 52, p. 195.
- Reisner E. and Weiner L., The treatment of pernicious anemia with massive parenteral doses of vitamin В₁₂, Blood, 1953, 1, p. 81.
- Ross G., Mollin D., Cox E. and Ungley C., Hematologic responses and concentration of vitamin В₁₂ in serum and urine following oral administration of vitamin В₁₂ Without intrinsic factor, Blood, 1954, 5, p. 473.
- Stockton C., Longduration of remission in pernicious anemia, Amer. Journ. med. Sc., 1919, p. 471.
- Thompson R., Observations on the effects of vitamin В₁₂ liver extracts, folic acid and thymine on the maturation of megaloblasts in culture, Blood, 5, p. 522, 1952.

О ЛЕЧЕБНОМ ПРИМЕНЕНИИ ВИТАМИНА В₁₂

Проф. М. С. Дульцин, Т. А. Чернцова,
кандидат медицинских наук М. Б. Эйдинова

Из гематологической клиники Центрального ордена Ленина института гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения СССР (дир. — член-корреспондент АМН СССР проф. А. А. Багдасаров)

Отечественный витамин В₁₂, выделенный проф. В. Н. Букиным (1) в Институте биохимии имени Баха Академии наук СССР, подвергался клиническому изучению в гематологической клинике Центрального ордена Ленина института гематологии и переливания крови. Препарат изготовляют в ампулах по 15 и 30 мкг в 1 мл изотонического раствора поваренной соли.

Подкожные и внутримышечные инъекции витамина В₁₂ безболезненны. В отличие от камполона и других препаратов печени витамин В₁₂ не вызывает аллергических состояний. Экспериментальные и клинические данные указывают на хорошую переносимость этого препарата в течение длительного срока без явлений токсикоза и гипervитаминоза. По данным Смита¹, введение витамина В₁₂ крысам или морским свинкам из расчета 100 мг на 1 кг веса тела не вызывало у животных токсических явлений.

О метаболизме витамина В₁₂ известно мало. Первые клинические испытания были проведены Вестом² в 1948 г. Уже через 6 часов после разовой инъекции 30—40 мкг витамина В₁₂ обнаруживалось влияние на костный мозг, а через 48—72 часа наблюдалось переключение мегалобластического кроветворения на нормобластическое, которое сохранялось на протяжении 15 дней. Молли и Дейси (цит. по Англий) указывают на появление вновь мегалобластического кроветворения по истечении этого срока.

Много работ посвящено установлению наиболее эффективной дозировки витамина В₁₂ для лечения главным образом болезни Аддисон-Бирмера. Так, Англий (2), руководствуясь ана-

¹ Цит. по Англий.

² То же.

лизом крови
дозой 10
80—160 мг
Этот факт
витамина В₁₂
При внутримышечной
мочой наблюд
50—70% инт
и у больных
Чоу и е
что особенно
руживается в
препарата до
Соколов,
тамина В₁₂ у
внутримышеч
42,2 до 211
от 84,4 до 21
мочой от 53
Доза в 42
цию витамин
значительной
сивной инъек
различия меж
пернициозной
Парентера
ходит по рез
вая доза до
равнозначной
в сочетании с
тору желудка
витамина В₁₂
Эти факт
что витамин
свою активн
С другой сто
нуждается в
гемопозитичес
Это обсто
сказанную 2
рование эрит
внешнего и в
Г. А. Але
характер ско
низиозно-ане

¹ Цит. по
² Цит. по
Багдасаров

лизом количества ретикулоцитов, считает достаточной разовой дозой 10 μ г витамина B_{12} , доказывая, что большие дозы в 80—160 μ г не повышают эффективности действия.

Этот факт может быть объяснен тем, что чем выше доза витамина B_{12} , тем большее количество его выделяется с мочой. При внутримышечном введении его наибольшее выделение с мочой наблюдается в первые 8 часов и достигает к концу суток 50—70% инъецированного витамина B_{12} как у здоровых, так и у больных анемией Аддисон-Бирмера.

Чоу¹ и его сотрудники своими исследованиями показали, что особенно заметное выделение витамина B_{12} с мочой обнаруживается в случаях, когда доза внутримышечно вводимого препарата достигает 100 μ г.

Соколов, Саннеман и др. (3) изучили экскрецию мочой витамина B_{12} у 12 больных с различными формами анемий при внутримышечном введении этого препарата в количестве от 42,2 до 211 μ г. Они установили, что применение витамина B_{12} от 84,4 до 211 μ г вызывает в пределах 18 часов экскрецию мочой от 53 до 68% количества инъецируемого витамина.

Доза в 42,2 μ г вызывает относительно небольшую экскрецию витамина B_{12} . Экскреция от этой дозы становится довольно значительной, если она следует за первоначальной, более массивной инъекцией витамина B_{12} . Авторы не выявили никакого различия между экскрецией витамина B_{12} мочой у больных пернициозной анемией и другими формами малокровия.

Парэнтеральное введение витамина B_{12} значительно превосходит по результатам введение per os. Так, ежедневная разовая доза до 1 000 μ г препарата, принятого внутрь, оказалась равнозначной разовой парэнтеральной дозе в 5—20 μ г. Лишь в сочетании с препаратами, относящимися к внутреннему фактору желудка, была установлена достаточная эффективность витамина B_{12} при приеме внутрь.

Эти факты Берк и Касл² используют для утверждения, что витамин B_{12} ведет себя как внешний фактор и проявляет свою активность только при наличии внутреннего фактора. С другой стороны, парэнтеральное введение витамина B_{12} не нуждается в сочетании с внутренним фактором и идентично гемопоэтическому веществу.

Это обстоятельство само по себе ставит под сомнение высказанную 25 лет назад Каслом концепцию о том, что формирование эритропоэтического вещества требует взаимодействия внешнего и внутреннего факторов в желудке.

Г. А. Алексеев (4) указывает, что концепция Касла носит характер скорее эмпирической гипотезы. Он считает, что «пернициозно-анемический синдром» следует рассматривать как

¹ Цит. по Соколову, Саннеману.

² Цит. по Англею.

проявление эндогенного B_{12} -авитаминоза. Можно согласиться с такой точкой зрения. Ведь лечебный эффект от применения витамина B_{12} достигается без сочетания с другими веществами, но только при условии парэнтерального введения этого препарата.

Прием витамина B_{12} *per os* в чистом виде не обнаруживает достаточного терапевтического действия. Вместе с тем и введение *per os* самого по себе внутреннего фактора тоже не сопровождается эффективным влиянием на кроветворение.

Как было установлено еще Каслом и подтверждено в дальнейшем клиническими наблюдениями (М. С. Дульцин, 5), введение больным аддисон-бирмеровской болезнью *per os* массивных количеств желудочного сока от здорового человека вызывает у них клиническую ремиссию только при условии предварительной инкубации желудочного сока с мясом в термостате.

Кроме того, по данным М. Г. Кахетелидзе и Т. А. Чернцовой (6), при обострении аддисон-бирмеровской болезни не всегда удается обнаружить с помощью метода культуры ткани полный дефицит внутреннего фактора в слюне и желудочном соке этих больных. У некоторых больных отмечалось лишь количественное уменьшение внутреннего фактора.

Следовательно, в формировании дефицита гемопоэтического вещества, повидимому, главную роль играют расстройства связей между внутренними и внешними факторами, а не только их количественный недостаток.

Ведь при вторичном проявлении клинических симптомов пеллагры на почве остро возникающего колита и сопутствующего кишечно-печеночного синдрома все авторы считают недостаток витамина B_2 и никотиновой кислоты следствием, а не причиной развивающегося колита. Было бы правильнее по аналогии с этим процессом недостаточность витамина B_{12} при обострении аддисон-бирмеровской болезни тоже рассматривать как вторичное проявление, причем, как было сказано, не исключено, что в происхождении этой недостаточности основное значение принадлежит нарушению связей между внутренним и внешним факторами в желудке и кишечнике (при патологии последних). Эти органы, играющие большую роль в процессе кроветворения (В. Н. Черниговский, А. Я. Ярошевский, 7), имеют огромную рецептивную поверхность, которая является источником интерорецептивных импульсов в межуточный мозг и кору больших полушарий, откуда и исходят различные регулирующие влияния.

Что же касается действия чистого витамина B_{12} при парэнтеральном введении, то надо прямо сказать, что механизм терапевтического эффекта при этом пути введения еще недостаточно выяснен. Возможно, что только в определенных тканях (в частности, в мышцах) может произойти процесс формиро-

вания гемопоэтического вещества из экзогенно поступившего витамина B_{12} .

Вопросы рациональных дозировок витамина B_{12} окончательно еще не разрешены и находятся в стадии изучения.

Ряд авторов для получения ремиссии при аддисон-бирмеровской болезни применяли витамин B_{12} ежедневно в пределах от 2 до 5 $\mu\text{г}$ внутримышечно в течение от 3 недель до одного месяца (Мейер, Атм, Савицкий, Нортон) ¹.

Подводя итоги мнений различных авторов о дозировке витамина B_{12} , следует подчеркнуть, что подавляющее большинство авторов, исходя из ежедневной дозировки не менее 5 $\mu\text{г}$, назначают при аддисон-бирмеровской болезни внутримышечные инъекции витамина B_{12} от 15 до 40 $\mu\text{г}$ с соответствующими перерывами при курсе лечения от 3 недель и выше.

В литературе имеются указания на то, что при невроанемическом синдроме необходимо более продолжительное лечение.

Малларме, Шнейдер, Николо (8) проводили курс лечения в течение 3—10 месяцев до исчезновения всех симптомов, лишь ахлоргидрия не поддавалась лечению. Общая доза препарата при этом курсе лечения достигала 410 $\mu\text{г}$, из которых 150 $\mu\text{г}$ авторы употребляли как лечебную дозировку, а 260 $\mu\text{г}$ как «поддерживающую». В тяжелых случаях болезни Аддисон-Бирмера они пользовались лечением «атакой», т. е. вводили путем 3—4 инъекций в день 100—120 $\mu\text{г}$ в течение 3—4 недель или пользовались разовой массивной дозой, рассчитанной на достаточно долгое время.

Однако после различных модификаций эти авторы также пришли к заключению о наибольшей целесообразности инъекций сначала 30 $\mu\text{г}$ витамина B_{12} , затем по 15 $\mu\text{г}$ 2 раза в неделю, варьируя общую дозу в зависимости от индивидуальной чувствительности больного. При выраженном невроанемическом синдроме дозу удваивали.

Витамин B_{12} применяли главным образом при болезни Аддисон-Бирмера, а также при лечении тропической спру, мегалобластической анемии беременных, агастрической и ахрестической формах мегалобластической анемии и пищевой макроцитарной анемии. Имели место попытки лечения апластической и гипохромной анемии, а также лейкозов с помощью витамина B_{12} [Канелас и др. (9), Ледерер, Принци (10), Гайдес (11)].

Подавляющее большинство авторов считает, что при лечении болезни Аддисон-Бирмера витамин B_{12} эффективнее печеночного экстракта и фолиевой кислоты, особенно при явлениях фуникулярного миелоза. При этом заболевании все авторы отмечают, что в первые же дни после инъекции витамина B_{12} происходит заметное улучшение самочувствия, исчезнове-

¹ Цит. по Англий.

ние диспептических явлений и других желудочно-кишечных расстройств. Быстро исчезают явления глоссита и сосочки языка принимают нормальный вид. Нормализуется цвет кожных покровов. На состояние гистаминоустойчивой ахлоргидрии витамин B_{12} никакого влияния не оказывает.

У больных с фуникулярным миэлозом, даже в далеко зашедших случаях, уменьшаются нарушения кожной чувствительности. Очень быстро исчезают парестезии, по данным некоторых авторов, — раньше в пальцах рук. Убывает степень нарушения глубокой чувствительности. Исчезают атаксия и головокружение. Между тем патологические рефлексы труднее поддаются лечению.

Ретикулоцитарный криз, по данным Г. А. Алексеева (12), наступает на 5-й день. Англей и др. (2) отмечают появление ретикулоцитарного криза на 3—9-й день. Количество эритроцитов увеличивается значительно больше, чем при лечении фолиевой кислотой и печеночным экстрактом, достигая 4 500 000—5 000 000 в 1 мм³. Увеличивается процент гемоглобина и нормализуется цветной показатель.

Возмещение лейкоцитов, по данным Англей (2) и Малларме (8), происходит медленнее, но достаточно по количеству, как и при печеночной терапии. Эти авторы подчеркивают отсутствие эозинофилии или слабую выраженность ее при лечении витамином B_{12} в противоположность тому, что происходит при назначении печеночных препаратов. Нормализуется и содержание тромбоцитов.

Скорость переключения мегалобластического кроветворения на нормобластическое рассматривается большинством авторов как показатель степени эффективности препарата.

Отмечены положительные данные по лечению витамином B_{12} тропической спру, а также макроцитарной анемии пищевого происхождения. Мегалобластическая анемия беременных, агастрическая и рефрактерная мегалобластическая (ахрестическая) анемия лучше поддаются лечению фолиевой кислотой, чем витамином B_{12} . Витамин B_{12} не оказывает никакого действия на больных с гипохромной анемией и не увеличивает концентрации железа в плазме. Отрицательные данные получены у больных с апластической анемией и при лейкозах. Россом (13) было установлено повышенное количество витамина B_{12} в плазме крови больных лейкозом.

Исследованиями некоторых авторов — Бэрдом и др. (14) — показано, что при хроническом миэлолейкозе концентрация витамина B_{12} в плазме крови приблизительно в 15 раз больше, чем в норме. При хроническом лимфаденозе эта концентрация обычно не превышает нормы, а при остром лейкозе отмечаются разнообразные варианты. При хроническом миэлолейкозе не всегда обнаруживается ассоциация между количеством лейкоцитов и концентрацией витамина B_{12} в плазме крови. Так, по

данным Бэрда
ческой ремис
на повышенн
за. В плазме
же как и в
происходит
анализ не об
кого увеличе
при этом за
а-глобулино
Некоторые
вой кислоты
в печени и,
паса фолиев
доказал Эль
сывание вит
между этим
Мы наблюд
которые по н
образом: бо
фуникулярн
(из них пол
левания — I
ческая анем
Общее к
ния, составл
Критери
ные гемогра
учитывали
рость увели
мализацию
ной формул
тов и рети
ретикулоци
каждые 5—
Анализ
48 или 72
сле ретику
На фоне д
переключе
бластичес
Клиниче
парата бы
видимых
и диспепт
стройств,
Цит.

данным Бэрда, Питней и Саннемана (14), у 3 больных с клинической ремиссией хронического миэлолейкоза была обнаружена повышенная концентрация витамина B_{12} больше чем в 4 раза. В плазме крови больных хроническим миэлолейкозом, так же как и в нормальных условиях, связывание витамина B_{12} происходит с α -глобулином. Поскольку электрофоретический анализ не обнаруживает у больных хроническим миэлозом четкого увеличения α -глобулинов, можно предположить, что при этом заболевании нарушается связующая способность α -глобулиновой фракции белка.

Некоторые авторы указывают на то, что применение фолиевой кислоты может увеличить содержание витамина B_{12} в печени и, наоборот, витамин B_{12} способствует увеличению запаса фолиевой кислоты в печени, как это экспериментально доказал Эльвей¹. Кроме того, фолиевая кислота облегчает всасывание витамина B_{12} в кишечнике, что указывает на связь между этими двумя препаратами.

Мы наблюдали 39 больных с различными заболеваниями, которые по нозологическим формам распределялись следующим образом: болезнь Аддисон-Бирмера — 24 человека (из них фуникулярный миэлоз — у 20), макроцитарная анемия — 3 (из них полиневритический синдром — у одного), другие заболевания — 12 человек (из них лейкоз — у 5 человек, гемолитическая анемия — у 2, гипопластическая анемия — у 5).

Общее количество витамина B_{12} , необходимое на курс лечения, составляло 120—390 μ г при болезни Аддисон-Бирмера.

Критериями эффективности витамина B_{12} были взяты данные гемограммы, миэлограммы и клинические показатели. Мы учитывали время наступления ретикулоцитарного криза, скорость увеличения количества гемоглобина и эритроцитов, нормализацию количества лейкоцитов, тромбоцитов и лейкоцитарной формулы. Содержание гемоглобина, количество эритроцитов и ретикулоцитов проверяли ежедневно до наступления ретикулоцитарного криза. Полная гемограмма учитывалась каждые 5—7 дней.

Анализ миэлограммы мы производили до лечения, через 48 или 72 часа после первой инъекции витамина B_{12} , затем после ретикулоцитарного криза и по окончании курса лечения. На фоне детального анализа миэлограмм мы учитывали время переключения мегалобластического кроветворения на нормобластическое.

Клиническими показателями эффективности действия препарата были взяты: оценка самочувствия больного, состояние видимых слизистых, кожных покровов, выраженность глоссита и диспептических явлений, наличие желудочно-кишечных расстройств, состояние сердечно-сосудистой системы, печени, дина-

¹ Цит. по Малларме, Шнейдер, Николо.

мика нарушений кожной и глубокой чувствительности, координаторной и двигательнорефлекторной сфер, динамика состояний тормозно-возбудительных процессов в коре больших полушарий и подкорке.

Подробное неврологическое обследование проводилось обычно до инъекции витамина B_{12} , через $1\frac{1}{2}$ —3 часа после разовой инъекции препарата, затем после 2—3-й инъекции и по окончании курса лечения.

Переходим к результатам лечения витамином B_{12} больных аддисон-бирмеровской болезнью.

Из 24 больных этой группы 18 находились в состоянии тяжелой анемизации, 4 — в состоянии средней степени анемизации и 2 больных имели нормальные гемограммы и были стационарированы только по поводу фуникулярного миэлоза.

У 20 больных (из 24) были явления фуникулярного миэлоза различной выраженности и только у 4 не было особых отклонений со стороны неврологических данных, кроме легких нейродинамических нарушений. Тяжелая степень фуникулярного миэлоза с клинической картиной комбинированного склероза боковых и задних столбов спинного мозга наблюдалась лишь у 2 больных, у 3 больных отмечался синдром поражения задних столбов, у остальных больных обнаруживались расстройства чувствительности по полиневритическому типу, легкие нарушения чувства положения и движения, повышение сухожильных рефлексов и симптомы Бабинского и Россолимо у отдельных больных.

Для иллюстрации действия витамина B_{12} , начиная с момента первой инъекции, приводим две истории болезни.

1. Больная К., 60 лет, больна с 1948 г. Поступила в гематологическую клинику 20/X 1953 г. по поводу второго рецидива аддисон-бирмеровской болезни. При поступлении жалуется на резкую общую слабость, диффузную головную боль, головокружение, понижение памяти, колющие боли в области сердца, одышку во время ходьбы, запоры. Appetit понижен. При осмотре кожные покровы и видимые слизистые бледны, субиктеричны. Тоны сердца приглушены, выслушивается систолический шум на всех соудах. Артериальное давление — 150/80. Глоссит. Печень пальпируется на 2—3 см ниже реберной дуги по средне-ключичной линии. В остальных органах патологических особенностей не обнаружено.

Неврологически отмечается повышенная возбудимость, быстрая истощаемость, медленное усвоение инструкции, удлинённый латентный период ответа на вопрос. Коленные рефлексы понижены: ахилловы отсутствуют. Ощущение покалывания в кончиках пальцев рук. Понижение кожной чувствительности на ладонных поверхностях обеих рук до середины предплечий и на правой ноге в виде «длинного чулка». Нарушение чувства положения и движения в пальцах ног.

Анализ крови при поступлении: Нб 25%, эр. 1 320 000, цветной показатель 0,93, л. 2 000, ретикулоциты 56%, тромбоциты 53%, п. 0,5%, с. 58,5%, э. 4%, лимф. 35%, мон. 2%; РОЭ 27 мм ■ час.

Как видно, исходное состояние больной характеризовалось наличием повышенного количества ретикулоцитов, несмотря на то, что до поступления в клинику она ничем не лечилась. Больной в клинике были назначены внутримышечные инъекции витамина B_{12} по 30 мкг один раз ■ неделю.

Уже после первой инъекции витамина B_{12} больная отметила улучшение самочувствия: оживились движения, лучше стала усваивать инструкции. Через 3 дня уменьшилась слабость, реже стали головокружения. На 4-й день после первой инъекции гемоглобин повысился на 7%, эритроциты — на 480 000 в 1 мм^3 , лейкоциты — на 1 800. Наступил криз ретикулоцитов (100%). Исчезли парестезии в пальцах рук.

После двух инъекций витамина B_{12} установилось вполне удовлетворительное состояние. Исчезли все жалобы. Восстановился аппетит, нормализовался стул. Больная прибавила в весе 1 кг. Восстановилась кожная чув-

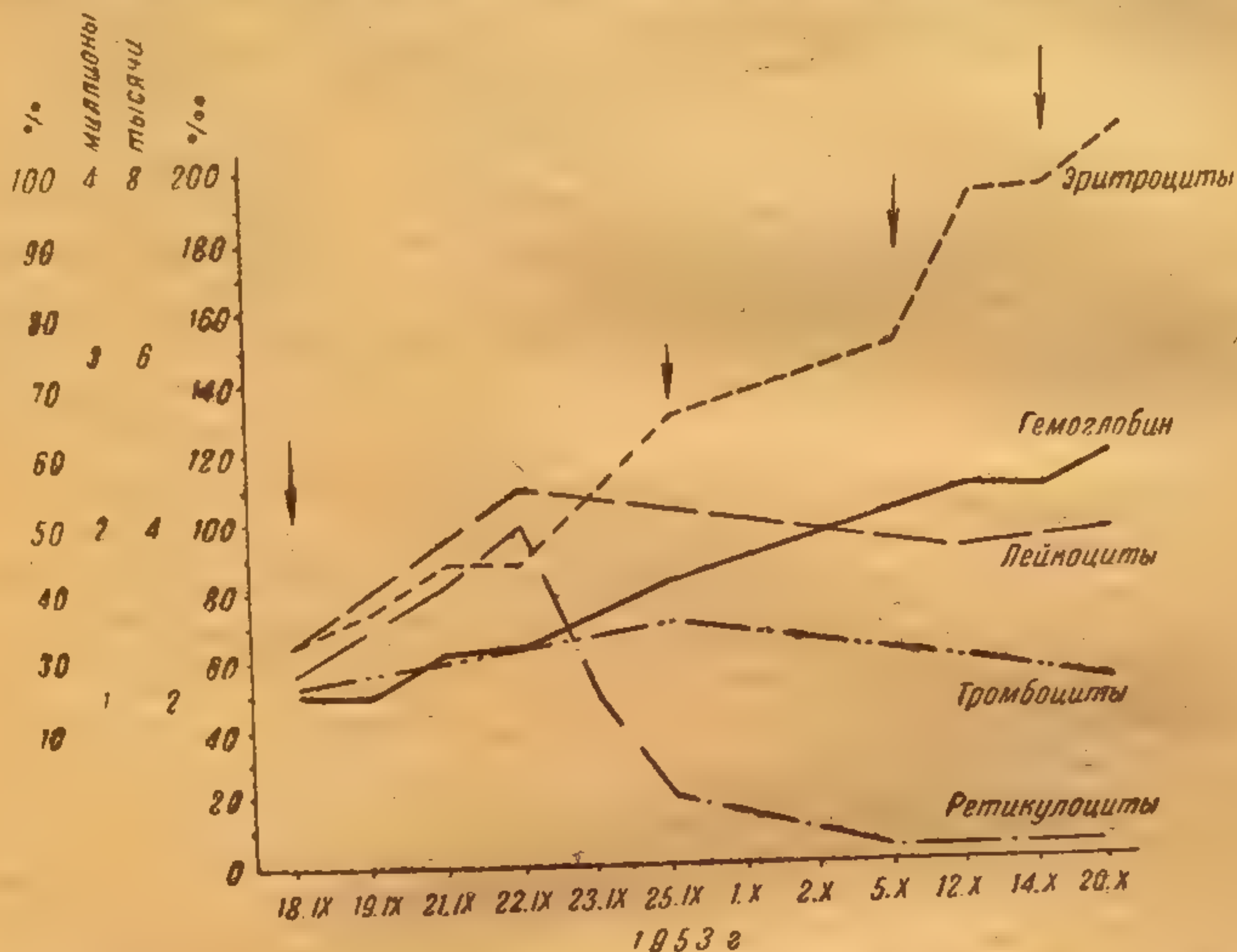


Рис. 1. Динамика изменений в периферической крови у больной К. под влиянием лечения витамином B_{12} (срок лечения 32 дня, количество витамина B_{12} 120 $\mu\text{г}$, доза 30 $\mu\text{г}$, число инъекций 4).

ствительность на правой ноге. На руках гипестезия сохранилась только на ладонях. Значительно уменьшилась степень нарушения чувства положения и движения в пальцах ног. Оно выражалось теперь только в пробных движениях, замедленности словесного отчета и быстрой истощаемости функции. Больная стала менее возбудимой.

Гемограмма от 5/X 1953 г.: Нв 52%, эр. 3 120 000, цветной показатель 0,89, ретикулоциты 3%, тромбоциты 72%, л. 3 800, п. 3%, с. 57%, б. 4%, э. 9%, лимф. 24,5%, мон. 2,5% (рис. 1).

После третьей инъекции витамина B_{12} гипестезия сохранялась только на ладонной поверхности пальцев и прилегающей трети левой ладони, справа — только на пальцах руки. Чувство положения и движения в пальцах ног почти нормализовалось: наблюдались лишь отдельные ориентирующие движения. Гемограмма от 14/X 1953 г.: Нв 56%, эр. 4 000 000, цветной показатель 0,7, ретикулоциты 1%. После четырех инъекций больная отмечает вполне удовлетворительное самочувствие. Жалоб нет. Уже через час после этой инъекции обращает внимание блеск глаз, оживление темпа речи, движений. Больная производит впечатление эйфоричной. К этому времени гипестезия обнаруживается только на концевых фалангах пальцев обеих рук. Чувство положения и движения восстановилось полностью. Сухожильные рефлексы без перемен.

Гемограмма от 20/XI 1953 г.: Нв 61%, эр. 4 380 000, цветной показатель 0,7, л. 4 600 (см. рис. 1).

Таким образом, мы видим, что препарат оказывает заметное действие уже после первой инъекции, и каждая последую-

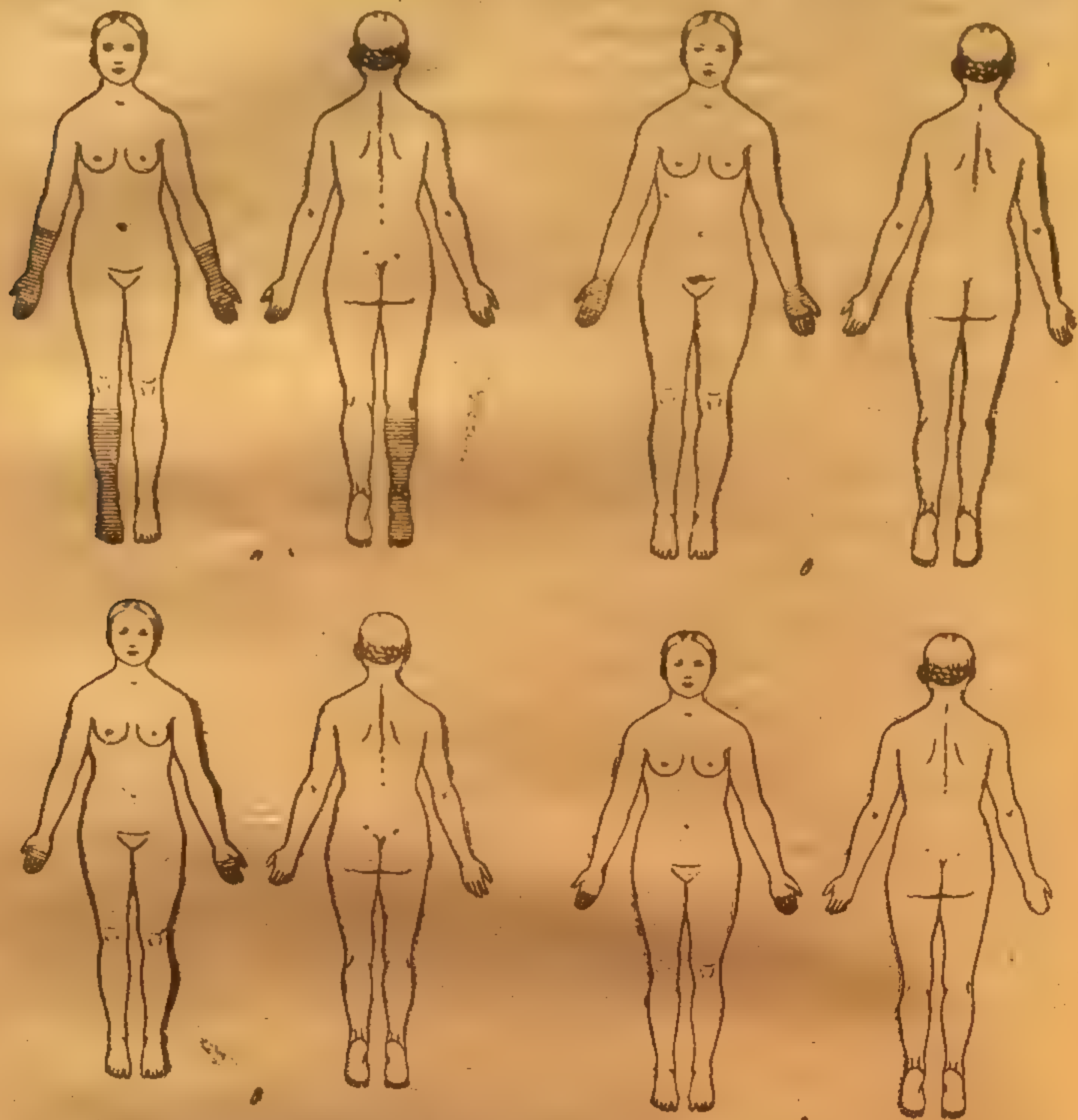


Рис. 2. Нормализация кожной чувствительности у больной К. под влиянием лечения витамином В₁₂.

а — при поступлении; б — до 3-й инъекции витамина В₁₂; в — через 30 минут после 3-й инъекции витамина В₁₂ (30 мкг); г — через 3 часа после 3-й инъекции витамина В₁₂ и после 4-й инъекции.

щая инъекция улучшает состояние. Уже через час после 4-й инъекции мы регистрируем отчетливое уменьшение границ и степени нарушения всех видов кожной чувствительности (рис. 2).

2. Больная Б., 26 лет, страдает болезнью Аддисон-Бирмера с 1951 г. Поступила в гематологическую клинику 16/IX 1953 г. по поводу второго рецидива с субфебрильной температурой, бледностью видимых слизистых и кожных покровов, недостаточным развитием подкожножирового слоя. Левая граница сердца слегка увеличена. Тоны сердца приглушены. Выслушивается систолический шум у верхушки сердца. Артериальное давление 90/60. Со-

показатель
т замет-
следую-

сочки языка атрофичны. Appetit понижен. Жидкий стул до 5 раз в сутки, метеоризм. Печень пальпируется у реберного края. Болезненное мочеиспускание до 10 раз в сутки.

Гемограмма от 17/IX 1953 г.: Hb 38%, эр. 1 780 000, цветной показатель 1,1, л. 4 400, э. 1%, п. 4,5%, с. 51%, б. 0,5%, лимф. 40,5%, мон. 2,5%; РОЭ 15 мм в час, ретикулоциты 7%, тромбоциты 70%, анизо-пойкилоцитоз, гиперхромия, тельца Жолли, макроциты, токсическая зернистость протоплазмы нейтрофилов.

Беспокоит слабость, почти постоянные головные боли, малый и поверхностный сон, понижение памяти. Повышенно возбудима, тревожна. Неврологически обнаруживается анизокория: левый зрачок больше правого. Зрачковые реакции сохранены. Все сухожильные рефлексы заторможены и оживляются лишь при отвлечении внимания. Слева симптом Россолимо. Ощущение покалывания в пальцах рук. Понижение всех видов кожной чувствительности по типу «перчаток и длинных носок». Гиперпатия на пальцах обеих ног при исследовании болевой чувствительности. Эти неврологические данные относятся к 6-му дню после первой инъекции 30 мкг витамина B₁₂. К этому времени гемоглобин повысился с 38 до 51%, а число эритроцитов увеличилось с 1 780 000 до 2 500 000 в 1 мм³.

После второй инъекции витамина B₁₂ восстановился аппетит, нормализовался стул, исчезла болезненность при мочеиспускании, но продолжало беспокоить учащение мочеиспускания до 8 раз в сутки. Артериальное давление повысилось до 105/75. Исчезло ощущение слабости. Зрачки стали равномерны.

Гемограмма: Hb 51%, эр. 2 950 000 в 1 мм³, цветной показатель 0,86, л. 9 000; РОЭ 5 мм в час, п. 5,5%, с. 69,5%, лимф. 18,5%, мон. 5,5%, б. 1%, ретикулоциты 28%, тромбоциты 132%; полихроматофилия, гиперсегментация.

В миелограмме к этому времени исчезли мегалобласты, которых при поступлении было 9,4%.

После трех инъекций витамина B₁₂ больная прибавила в весе 5 кг, нормализовалось мочеиспускание. Артериальное давление 115/70. Уменьшилась граница гипестезии на ногах, «короткие носки». Исчез симптом Россолимо слева.

После четвертой инъекции препарата установилось вполне хорошее самочувствие, нормализовался сон, полностью восстановилась кожная чувствительность на ногах, на руках сохранилась легкая гипестезия лишь до лучезапястного сустава.

Анализ крови: Hb 55%, эр. 3 280 000 в 1 мм³, цветной показатель 0,85, л. 8 600, п. 2%, с. 68,5%, б. 1%, э. 4%, лимф. 19,5%, мон. 5%, ретикулоциты 28%, тромбоциты 132%; РОЭ 5 мм в час. Полихроматофилия, гиперсегментация.

После шестой инъекции препарата жалоб нет, самочувствие хорошее. Понижение кожной чувствительности сохраняется только на ладонях.

Анализ крови: Hb 63%, эр. 3 900 000 в 1 мм³, цветной показатель 0,82, л. 7 800, п. 7%, с. 55%, э. 10%, б. 1%, лимф. 18%, мон. 9%.

После седьмой инъекции витамина B₁₂ регистрируется легкая гипестезия только на левой ладони. В остальном статус больной полностью нормализовался и остался таким до конца лечения (см. рис. 3).

Анализ крови: Hb 65%, эр. 4 570 000 в 1 мм³, цветной показатель 0,71, ретикулоциты 1%.

Таким образом, динамическое наблюдение за изменениями статуса больной, последовательно наступающими вслед за каждой инъекцией витамина B₁₂, показывает непосредственное действие препарата после каждой инъекции.

Первым показателем действия препарата является улучшение самочувствия. Уже через час после инъекции наблюдается оживление мимики, блеск глаз, порозовение лица; больные

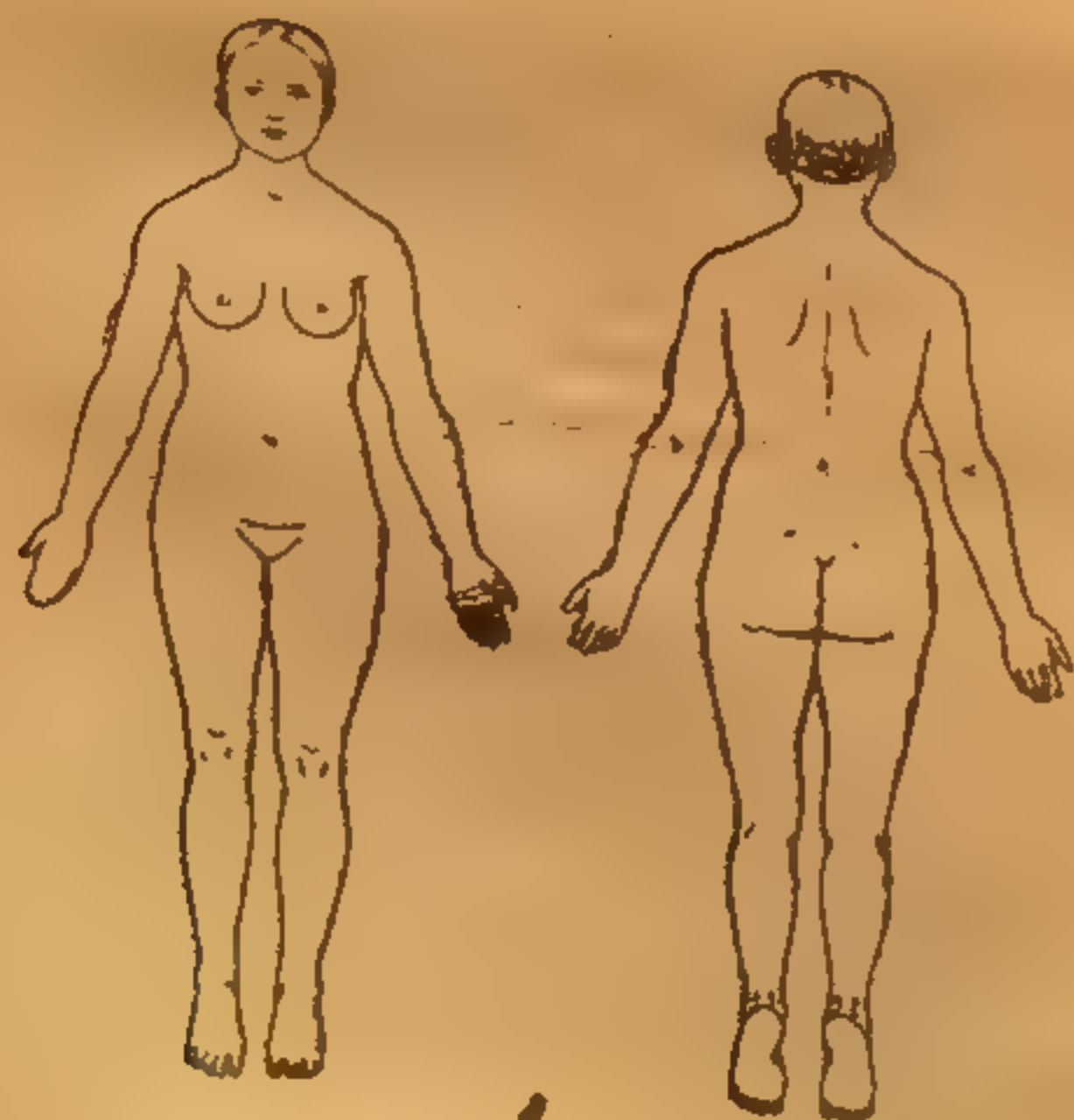
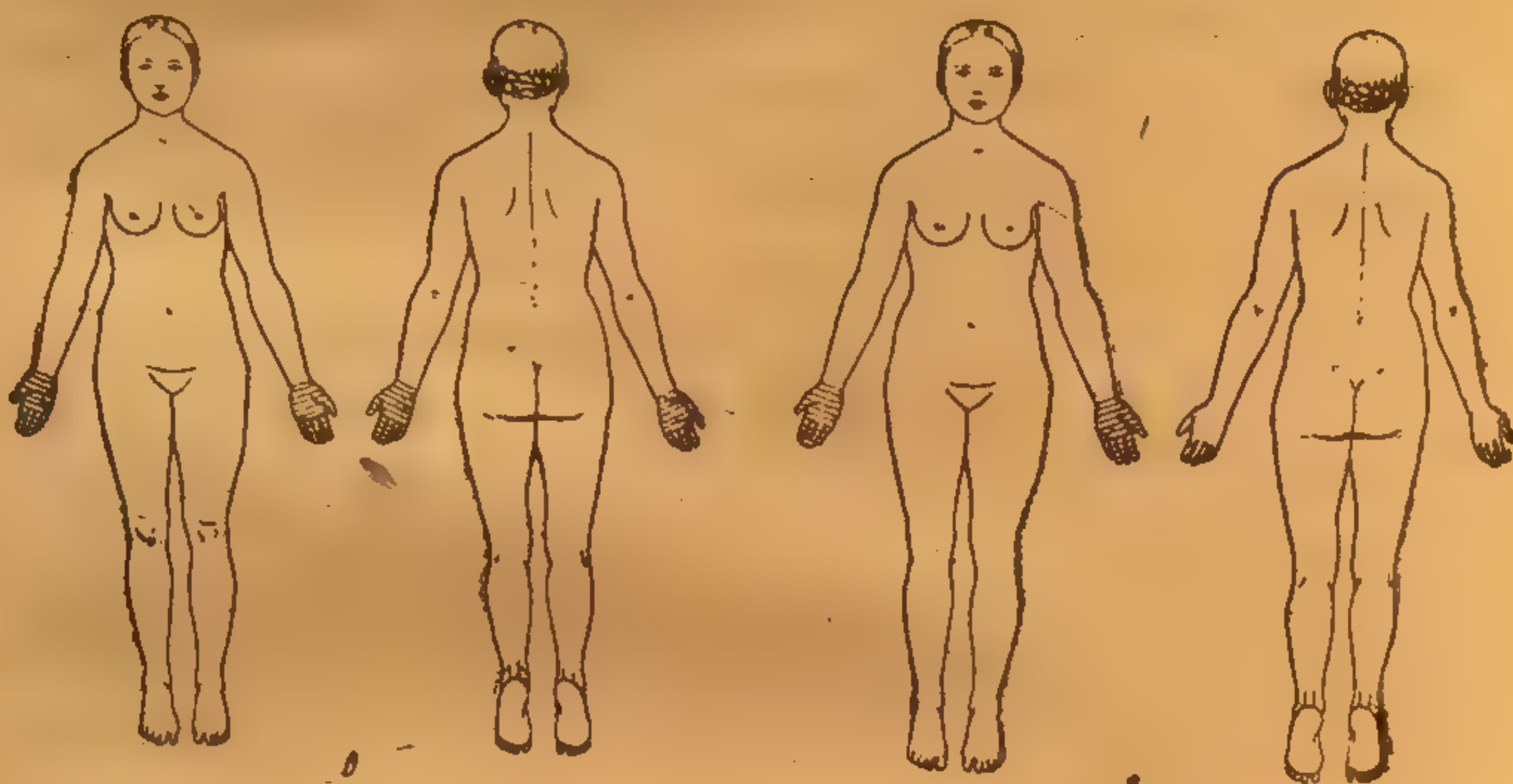
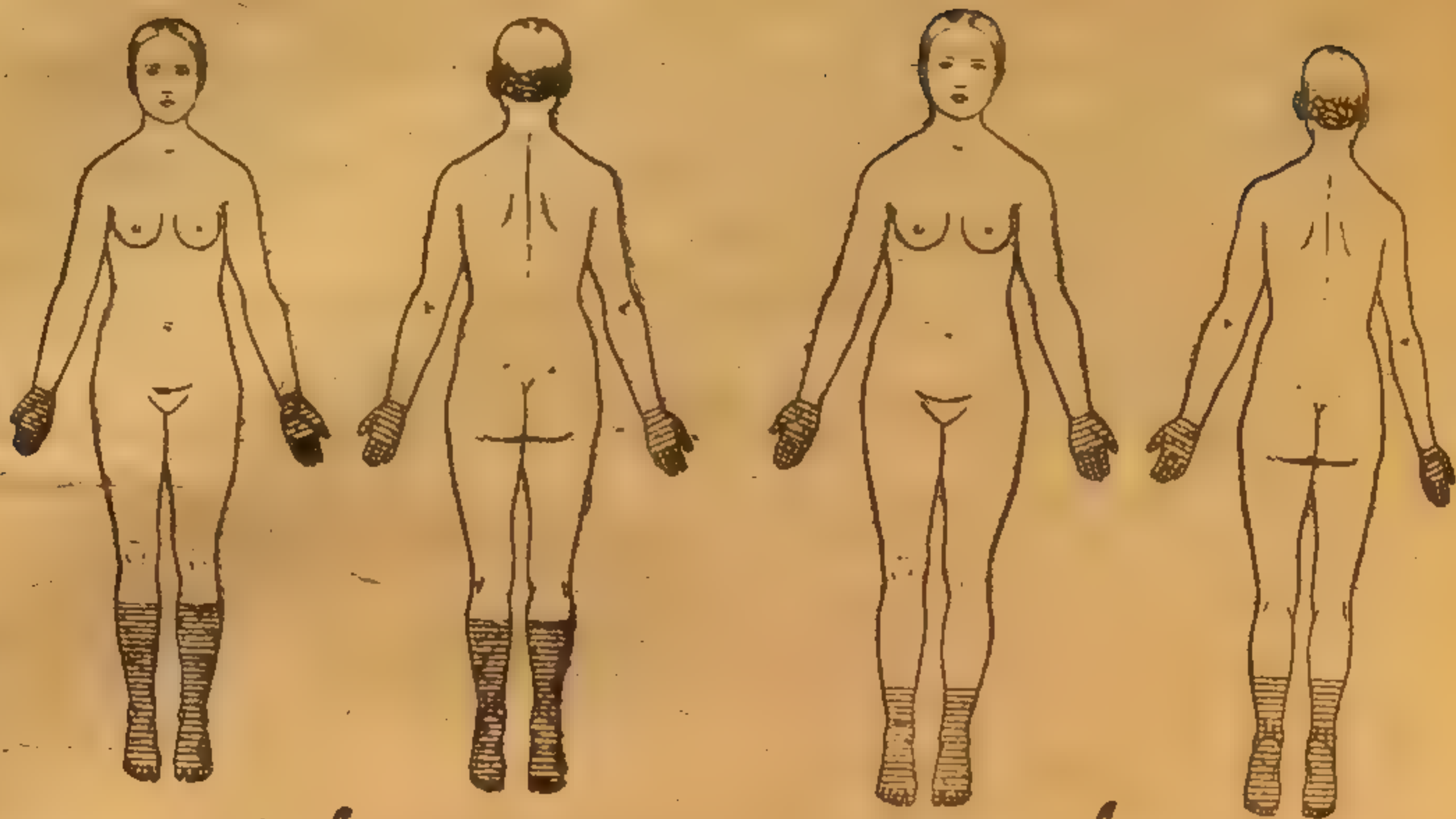


Рис. 3. Нормализация кожной чувствительности у больной Б. под влиянием лечения витамином В₁₂.
 а — до инъекции витамина В₁₂; б — после 2-й инъекции витамина В₁₂; в — после 4-й инъекции витамина В₁₂; г — после 6-й инъекции витамина В₁₂; д — после 7-й инъекции витамина В₁₂.

нередко ощу-
 движений. ст-
 процессы в к-
 Обычно ч-
 нарушений к-
 нарушения ч-
 тяжелыми на-
 мозга.

Приводим
 движения бо-
 склерозом бо-
 жении 2 лет
 ление пассив-
 мых врачом;
 отражает эт-
 бочно воспр-
 ощущение, ч-

Прог

Напр
 ние
 сив
 дви

нередко ощущают потепление конечностей. Ускоряется темп движений, словесный отчет, т. е. улучшаются возбуждающие процессы в коре головного мозга.

Обычно через час после инъекции уменьшаются границы нарушений кожной чувствительности, явно убывает степень нарушения чувства положения и движения даже у больных с тяжелыми нарушениями функции задних столбов спинного мозга.

Приводим протокол исследования чувства положения и движения больной Г., страдающей тяжелым комбинированным склерозом боковых и задних столбов спинного мозга на протяжении 2 лет (табл. 1). Первый ряд стрелок обозначает направление пассивных движений в I пальце левой ноги, производимых врачом; остальные ряды стрелок показывают, как больная отражает эти направления. Обведенные стрелки означают ошибочно воспринятые направления. Иногда у больной появляется ощущение, что врач просто держит ее палец.

Таблица 1

Протокол исследования чувства положения и движения больной Г.

Направление пассивных движений	Ответы больной			
	до инъекции	через 30 минут	через 3 часа	после лечения
		после инъекции		
↓	↓	„Держите палец“	↓	↓
↑	↑	↑	↑	↑
↓	↓	↓	↓	↓
→	→	↑	→	→
↑	↓	→	↑	→
←	↑	←	↓	←
↓	←	→	↓	↓
→	„Держите палец“	←	↑	↑
↑	↑	↑	←	↑
←	↑	„Держите палец“	↓	←
↓	↑	←	↓	↓
↑	↑	↑	↑	↑

Таким образом, через 3 часа заметно и стабильно уменьшается степень нарушения чувства положения и движения. При легкой степени нарушения чувство положения и движения полностью нормализуется.

Вибрационная чувствительность существенно не изменяется. Повышенные сухожильные рефлексы нормализуются: исчезает расширение зоны и поликинетический характер рефлексов. Выпадение сухожильных рефлексов между тем остается стационарным.

В литературе есть указания на восстановление утраченных сухожильных рефлексов через 6 месяцев после лечения витамином B_{12} , но нам не приходилось этого наблюдать. В ряде случаев исчезают легко выраженные патологические рефлексы, особенно симптом Россолимо, симптом Богорада, симптом Стерлинга. Наиболее стойко сохраняется симптом Бабинского.

На 3—4-й день после первой инъекции обычно улучшается аппетит, исчезает тошнота, уменьшается выраженность желудочно-кишечных расстройств. Исчезают в большинстве случаев парестезии на пальцах рук и ног. К этому времени регистрируется начало роста количества гемоглобина и эритроцитов.

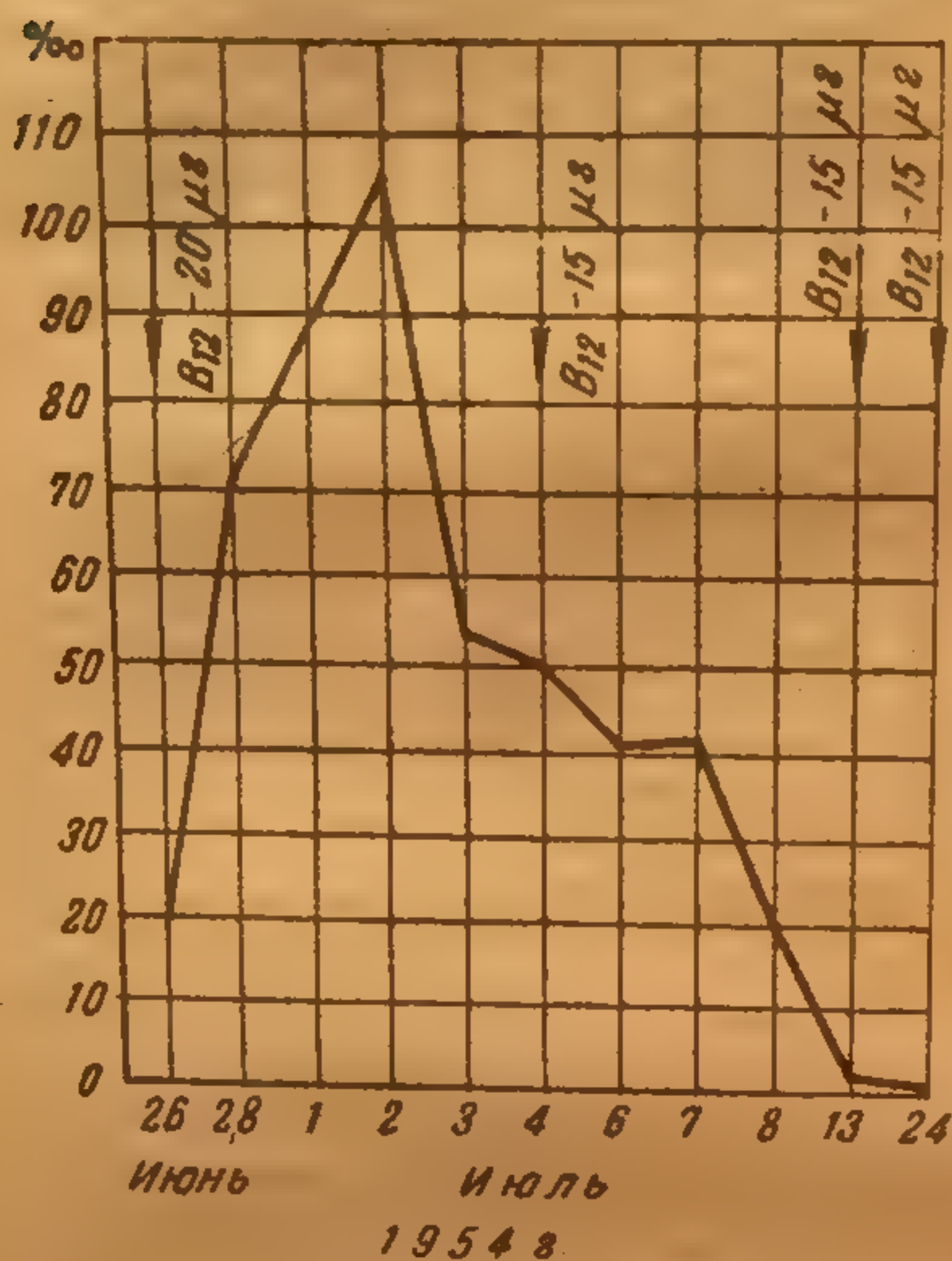


Рис. 4. Ретикулоцитарная кривая больной В.

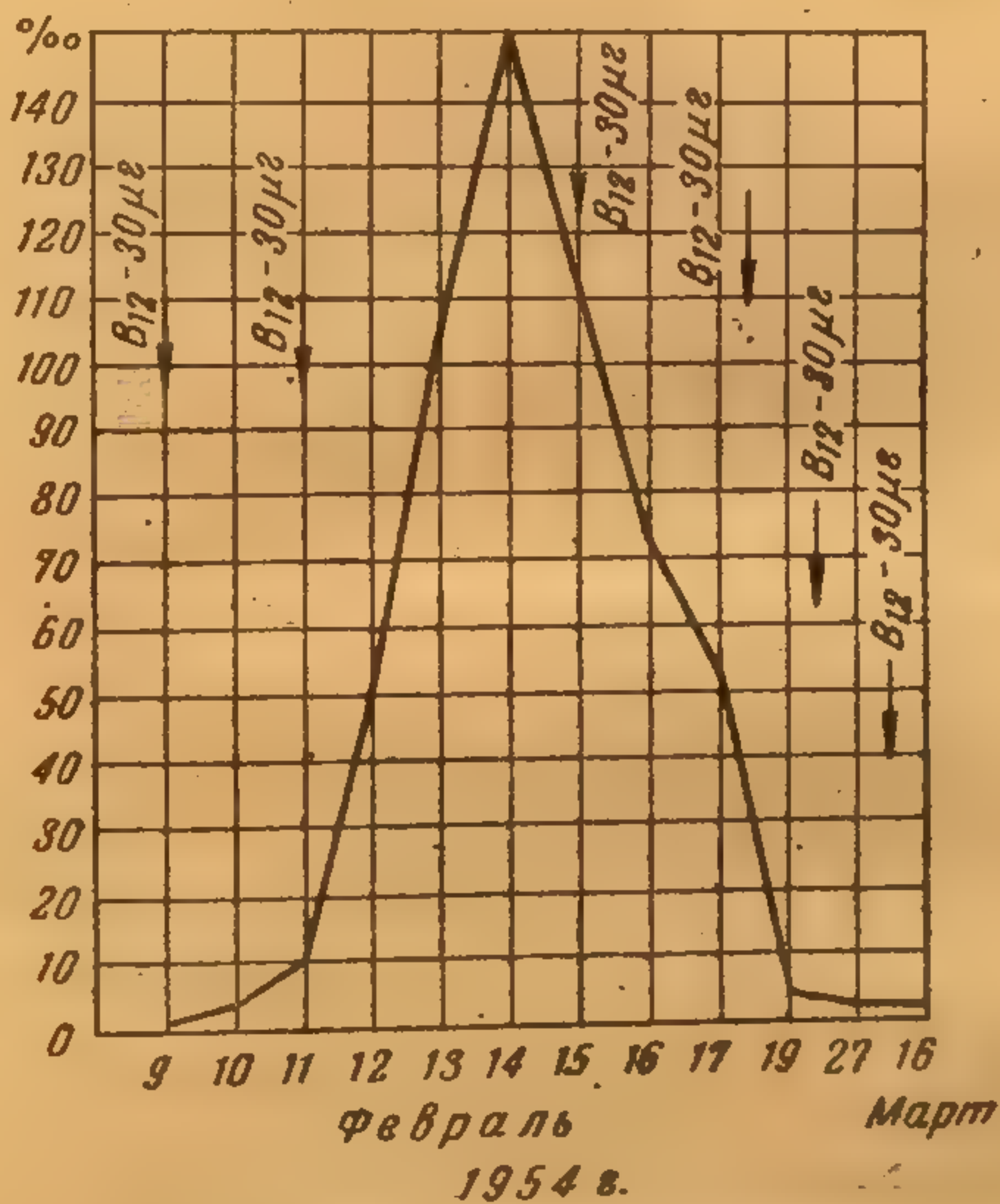
На 4—6-й день, как правило, наблюдается криз ретикулоцитов (см. табл. 2 и рис. 4, 5). В этот период заметно убывает покраснение и жжение языка, нормализуется стул, урежается мочеиспускание в случаях его учащения. Обычно отмечается заметное улучшение самочувствия, исчезает головокружение, шум в ушах, шаткость походки.

К моменту криза ретикулоцитов, как правило, наблюдается небольшое повышение гемоглобина лишь на 5—6% и эритроцитов на 500 000—600 000 в 1 мм^3 . У большинства больных намечается тенденция к нормализации количества лейкоцитов и тромбоцитов.

По окончании курса лечения различной длительности (от 30 до 66 дней) у разных больных независимо от возраста и давности заболевания, но в зависимости от индивидуальной

Таблица 2

Фамилия больного	Возраст в годах	Начало увели- чения количе- ства ретику- лоцитов (в днях)	Криз ретикуло- цитов (в днях)	Доза В ₁₂ к моменту криза (в мкг)	Количество инъекций
К.	60	3	4	30	1
Щ.	42	2	5	60	2
Б.	69	2	3	30	1
В.	52	2	6	20	1
Р.	46	3	4	60	2
Б.	26	3	6	30	1
Х.	54	3	5	60	2
Ш.	48	3	5	180	2
П.	32	2	5	30	2
Ф.	42	2	4	30	2-я инъекция накануне криза
П.	53	3	6	45	3-я инъекция накануне криза

Рис. 5. Ретикулоцитарная кривая
больного Щ.

чувствительности к препарату наступала полная клиническая ремиссия (табл. 3).

Со стороны гемограммы отмечалось повышение гемоглобина с 15—51 до 58—66 % и количества эритроцитов—с 1 180 000—3 270 000 до 4 000 000—4 760 000 в 1 мм³ (см. рис. 1 и 6).

Таблица 3

Распределение больных, леченных инъекциями
витамина В₁₂, по возрасту и давности заболевания

Фамилия	Возраст в годах	Давность за- болевания в годах	Количество В ₁₂ в μ г на курс лечения	Число инъек- ций	Срок лечения в днях	Примечание
К.	60	6	120	4	32	В таблице не указано 4 больных; из них 2 больных с нормальными гемограммами, но с фуникуляр- ным миелозом и 2 больных, переведенных на лечение антианемином
Ш.	42	15	300	10	40	
К.	49	6	270	16	60	
Б.	69	4	240	8	52	
В.	52	Меньше года	65	4	30	
Г.	46		240	8	48	
Б.	26	3	180	8	54	
Л.	50	5	150	5	42	
П.	32	1	135	9	31	
Ф.	42	1	195	8	37	
Л.	53	13	150	9	31	
М.	45	6	135	9	42	
З.	49	24	285	9	43	

У больных с лейкопенией количество лейкоцитов нормализовалось почти во всех случаях. Сдвиг влево в лейкоцитарной формуле до юных, миелоцитов и в отдельных случаях до миелобластов исчез после 4—6 инъекций.

У всех больных в начале лечения содержание эозинофилов было нормальным, а в конце лечения мы наблюдали эозинофилию только у 3 больных (7—13%). Выше мы упоминали, что зарубежные авторы подчеркивают отсутствие эозинофилии в процессе лечения витамином В₁₂ в отличие от печеночной терапии. Только у одной больной витамин В₁₂ не оказал должного влияния на нормализацию гемограммы. Речь идет о больной, которая поступила в клинику после сильного длительного маточного кровотечения, и болезнь Аддисон-Бирмера у нее протекала с гипохромией. Несмотря на 4 гемотрансфузии, проведенные в сочетании с витамином В₁₂, гемоглобин повысился с 15 лишь до 46%.

Двум больным было проведено сначала лечение витамином В₁₂, а в последующем — инъекциями антианемина. Одна из этих больных получала по 90 μ г витамина В₁₂ через день — дозу в 3 раза больше обычной. Между тем количество гемоглобина повысилось с 35 до 46%, а количество эритроцитов — с 2 260 000 до 2 980 000 в 1 мм³ (за 16 дней). В результате последующего 20-дневного лечения антианемином (всего 80 г), начатого через 11 дней по окончании инъекций витамина В₁₂, количество гемоглобина у этой больной повысилось с 46 до 57%, а количество эритроцитов — до 4 090 000 в 1 мм³.

Мы уже указывали, что усиленное выделение витамина В₁₂ с мочой происходит именно при условии введения этого пре-

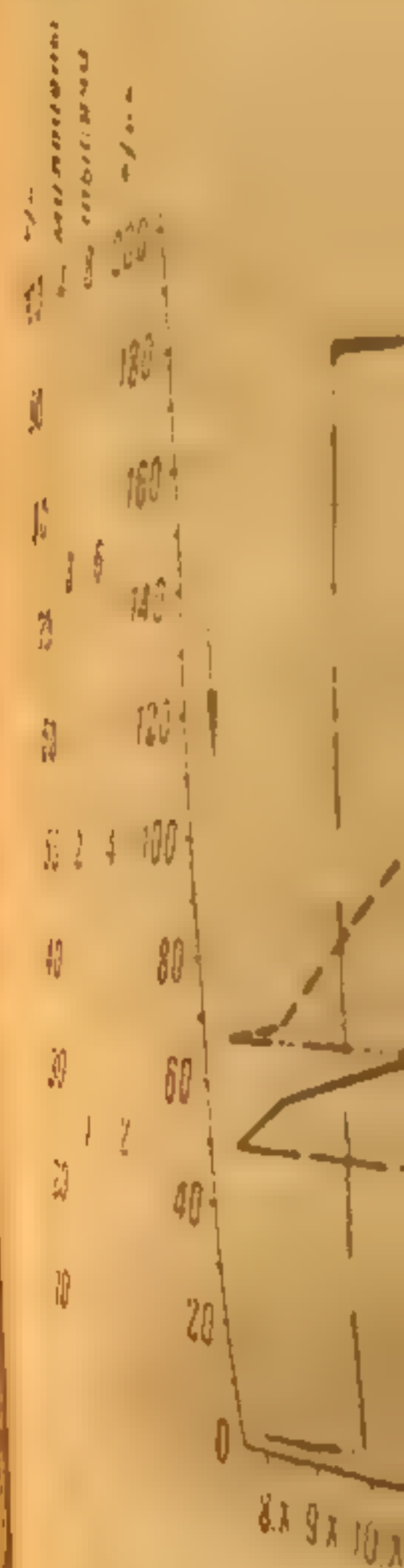


Рис. 6. Динамика изменений лечения витамином В₁₂

30 дней уровень эритроцитов — до 4000 000 — что после такого еще умеренная Остальным внутримышечные инъекции — по 2—3 дня — тем по 15—30 рецидива, в частности. Курс инъекций до 16 дней. Анализ мочи введенный че

парата в повышенной дозировке. Доза больше чем 40—50 $\mu\text{г}$ на инъекцию является ненужной.

У другой больной Х. после 13 инъекций витамина B_{12} в количестве 30 $\mu\text{г}$ pro dosi сначала через день, а потом два раза в неделю количество гемоглобина повысилось с 19 до 52%, а количество эритроцитов — с 1 300 000 до 3 500 000 в 1 мм^3 на протяжении 30 дней. После дополнительно проведенного курса лечения антианемином в количестве 132 мл в течение также

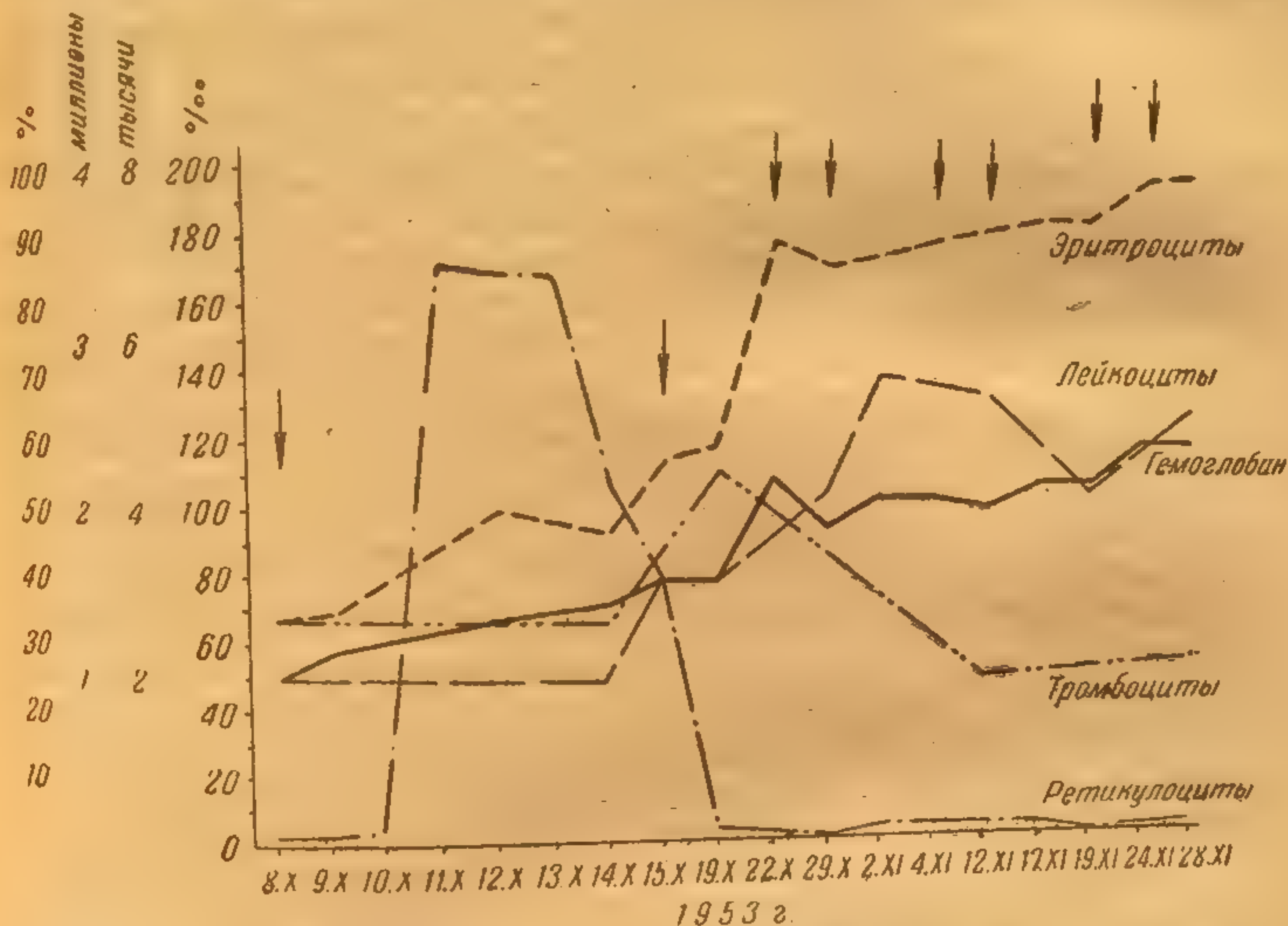


Рис. 6. Динамика изменений в периферической крови у больной Б. под влиянием лечения витамином B_{12} (срок лечения 52 дня, количество витамина B_{12} 240 $\mu\text{г}$, доза 30 $\mu\text{г}$, число инъекций 8).

30 дней уровень гемоглобина повысился до 60%, а количество эритроцитов — до 4 080 000 в 1 мм^3 . Необходимо отметить, что после такого комплексного лечения у больной наблюдалась еще умеренная лейкопения (3 400) и тромбоцитопения (32%).

Остальным больным мы применяли витамин B_{12} в виде внутримышечных инъекций по следующей схеме: первоначальные инъекции по 15—30 $\mu\text{г}$ (1—2 раза с интервалом не менее чем в 2—3 дня) до появления ретикулоцитарного криза, а затем по 15—30 $\mu\text{г}$ 2 раза в неделю в зависимости от тяжести рецидива, в частности, выраженности невроанемического синдрома. Курс инъекций варировал от 4 до 9 и в отдельных случаях до 16 дней, а продолжительность лечения до полной клинической ремиссии — от 30 до 40—60 дней.

Анализ миелограммы при болезни Аддисон-Бирмера, проведенный через 48—72 часа после внутримышечной инъек-

ции 15—30 μ г витамина B_{12} , показал переход мегалобластического кроветворения на нормобластическое: количество мегалобластов снизилось с 36—35,2—12,8 до 1,6—3,8—1,8%.

Исследование пунктата костного мозга по методу Аринкина наиболее отчетливо иллюстрирует переключение мегалобластического кроветворения на нормобластическое под влиянием внутримышечной инъекции витамина B_{12} .

По данным Томсона (15), добавление витамина B_{12} к культуре ткани не оказывает заметного созревающего действия на мегалобласты, получаемые от больного пернициозной анемией. С другой стороны, по нашим данным, введение витамина B_{12} в костный мозг оказалось значительно менее эффективным. У одной больной под влиянием дозы в 15 μ г количество мегалобластов снизилось с 34,8 до 23,2%. У другой больной через 48 часов после введения в костный мозг 30 μ г витамина B_{12} количество мегалобластов осталось в тех же пределах (22—21%). Это сопоставление говорит в пользу внутримышечных инъекций, которые, повидимому, обеспечивают более постепенное поступление препарата в организм и лучшее его усвоение. Витамин B_{12} , введенный в костный мозг, попадает быстрее в ток крови и, возможно, большая часть его выделяется с мочой.

При подсчете миелограмм к моменту падения ретикулоцитарного криза мегалобласты не были обнаружены у основного большинства больных, лишь у 2 больных количество мегалобластов было 0,4—0,8%. Контрольные исследования при подсчете миелограммы, произведенные в конце лечения, не обнаружили наличия мегалобластов ни у одного больного.

Таким образом, мы видим, что переключение мегалобластического кроветворения на нормобластическое наступает в основном уже через 48 часов после внутримышечной инъекции витамина B_{12} (см. миелограммы и рис. 7 и 8).

Все больные одновременно с инъекциями витамина B_{12} получали лишь раствор разведенной соляной кислоты. Часто мы назначали также микстуру Бехтерева, а к началу наступающей ремиссии — препараты железа, так как в этот период уже обнаруживается обеднение организма железом и некоторое относительное отставание в регенерации гемоглобина. Только 2 больным была произведена гемотрансфузия, вызванная необходимостью вывести из коматозного состояния одну больную и вмешательством по поводу меноррагии у другой больной.

В настоящее время под нашим наблюдением находятся больные с давностью ремиссии до 12—14 месяцев. В работах Англей имеются указания на трехлетнюю длительность ремиссии при болезни Аддисон-Бирмера. Англей (2) применяет так называемую поддерживающую терапию витамином B_{12} , которая заключается в периодических инъекциях препарата.

Вопрос о наиболее рациональных дозировках применения

Недифференцированные
Незрелые
Зрелые не
Лимфоциты
Плазматиче-
ские, мегало-
проэритро-
циты
Эритро-ни-
полихромато-
филы
Мегалобла-
сты

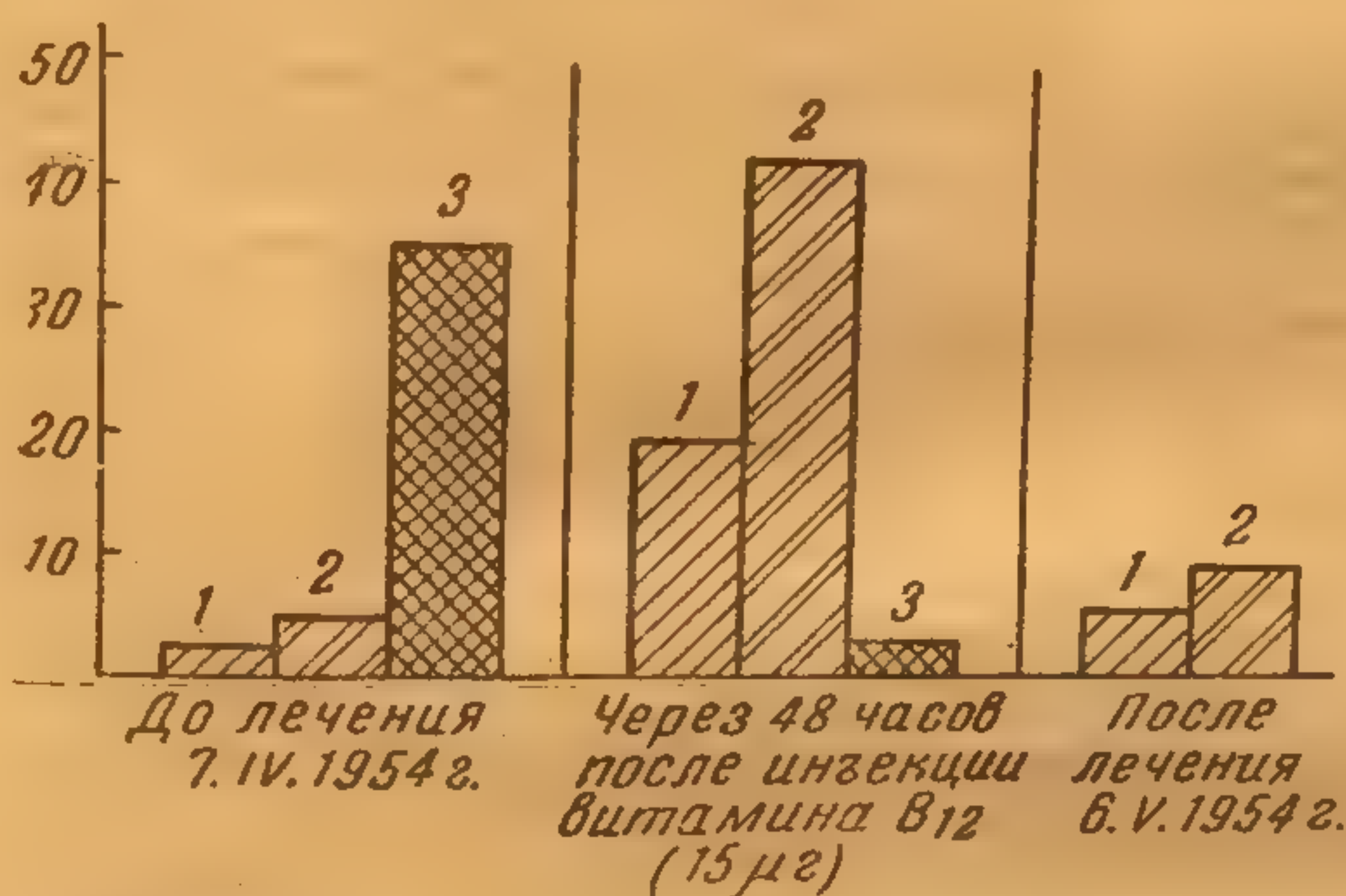
50
40
30
20
10

Рис. 7
Болезнь Аддисон-Бирмера
1 — пр.
бласт

витамина B_{12}
го изучения
кого профи-
ние и осен-
рецидивов
Мы про-
 B_{12} и анти-
до 55 дней
витамина B_{12}
Б. Багдасаров

Миэлограмма больного Ф.

Миэлограмма	До лечения	Через 48 часов после инъекции витамина В ₁₂ в/м	После лечения
Недифференцированные Незрелые миэлоидного ряда	6,8%	3,2%	5,6%
Зрелые нейтрофилы . .	26,4%	17,8%	24,8%
Лимфоциты, моноциты	17,4%	11,6%	40,6%
Плазматические клет- ки, мегакариоциты	5,6%	3,4%	14%
Проэритробласты, ба- зофильные эритро- бласты	1,2%	0,6%	1%
Эритро-нормобласты полихроматофильные, ортохромные . . .	2,2%	19,4%	4,2%
Мегалобласты	5,2%	42,2%	9,8%
	35,2%	1,8%	—



• Рис. 7. Динамика изменений эритробластического ряда больного Ф. под влиянием лечения витамином В₁₂.
1 — проэритробласты, эритробласты базофильные; 2 — эритро-
бласты и нормобласты полихроматофильные и ортохромные;
3 — мегалобласты.

витамина В₁₂ с профилактической целью требует специально-го изучения. Мы считаем целесообразным реализацию широ-кого профилактического использования витамина В₁₂ в весен-ние и осенние месяцы — в периоды наиболее частого появления рецидивов аддисон-бирмеровской болезни.

Мы провели у 7 больных комплексное лечение витамином В₁₂ и антианемином. Срок лечения у этих больных был от 33 до 55 дней. На курс лечения было затрачено от 165 до 240 мкг витамина В₁₂. Сделано 9—13 инъекций при однократной дозе

Миелограмма больного Л.

Миелограмма	До лечения	Через 48 часов после инъекции в костный мозг ви- тамина В ₁₂	После лечения
Недифференцированные Незрелые миелоидного ряда	6,4%	7,4%	7,8%
Зрелые нейтрофилы . .	23,2%	20,2%	31,2%
Лимфоциты, моноциты	17%	9,6%	37,8%
Плазматические клет- ки, мегакарициты	9%	2,6%	5,2%
Проэритробласты, ба- зофильные эритро- бласты	0,4%	0,6%	0,8%
Эритро-нормобласты полихроматофильные, ортохромные	1%	19%	1%
Мегалобласты	8,2%	16,6%	12,6%
	34,8%	23,2%	—



Рис. 8. Динамика изменений эритробластического ряда больного Л. под влиянием лечения витамином В₁₂.
1 — проэритробласты, эритробласты базофильные; 2 — эритробласты и нормобласты полихроматофильные и ортохромные; 3 — мегалобласты.

от 15 до 30 μ г. Одновременно больные получали ежедневно 2 мл антианемина при общей дозе от 66 до 112 мл. У этих больных мы не отмечали ни более быстрого увеличения гемоглобина, эритроцитов, ни ускорения времени появления ретикулоцитарного криза по сравнению с применением только витамина В₁₂. Миелограммы, произведенные через 48—72 часа после инъекции 30 μ г витамина В₁₂ и 4—6 мл антианемина, показыва-

ли неплотные
миелобластический
лечения на нормо-
Так, количество
снизилось у одно-
44,4 до 26,2%.
больного — с 30
анализе через 48
того больного пр
нии костного моз
са миелограмма
жение мегалоб.
до 6%.
Улучшение с
ной системы так
ляет преимуще
нию с данными
витамином В₁₂.
Таким образом
ние данных ле
ными комплекс
тамином В₁₂ и
показывает, чт
ляется эффект
том, не требу
тельного лечен
препаратами
У отдельн
сон-бирмеров
нам удалось
обострения
шение функц
ния печени,
образом вы
шении коли
(с непрямо
жений про
(60%) и на
ной гипоал
Особенн
витаминов В
держание
уже после
тамина В₁₂
нормализу
ния пов
протромб
проба Кв
5*

ли неполное переключение мегалобластического кроветворения на нормобластическое. Так, количество мегалобластов снизилось у одного больного с 44,4 до 26,2%, а у другого больного — с 30 до 13% (при анализе через 48 часов). У третьего больного при пунктировании костного мозга через 72 часа миелограмма показала снижение мегалобластов с 26,8 до 6%.

Улучшение со стороны нервной системы также не представляет преимуществ по сравнению с данными лечения только витамином В₁₂.

Таким образом, сопоставление данных лечения В₁₂ с данными комплексного лечения витамином В₁₂ и антианемином показывает, что витамин В₁₂ является эффективным препаратом, не требующим дополнительного лечения печеночными препаратами (табл. 4).

У отдельных больных аддисон-бирмеровской болезнью нам удалось выявить в периоде обострения заболевания нарушение функционального состояния печени, которое главным образом выражалось в повышении количества билирубина (с непрямой реакцией), в снижении пробы Квика-Пытеля (60%) и наличии незначительной гипоальбуминемии.

Особенно заметное влияние витамин В₁₂ оказывает на содержание билирубина крови. Уже после первой инъекции витамина В₁₂ уровень билирубина нормализуется. К концу лечения повышается количество протромбина и нормализуется проба Квика-Пытеля. Эти важ-

Таблица 4

Сравнительные данные лечения болезни Аддисон-Бирмера

Название препарата	Гемоглобин в %		Эритроциты в 1 мм ³		Срок лечения в днях	Среднее количество препарата	Доза	Время появления ретикулоцитарного криза (в днях)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения				
Витамин В ₁₂ + препарат же- леза	От 15 до 51	От 52 до 67	От 1 180 000 до 3 270 000	От 3 500 000 до 4 560 000	От 31 до 60	200 мкг В ₁₂	15—30 мкг 1—2 раза в неделю	От 3 до 6
Витамин В ₁₂ + антианемин + препарат же- леза	От 24 до 35	От 36 до 61	От 1 300 000 до 2 140 000	От 3 800 000 до 4 020 000	От 33 до 55	192 мкг В ₁₂ + 90 мл ан- тианемина	15—30 мкг В ₁₂ 1—2 раза в не- делю и 2 мл антианемина ежедневно	От 3 до 5

неполное переключение
ли мегалобластического кровото-
рения на нормобластическое.
Так, количество мегалобластов
снизилось у одного больного с
44,4 до 26,2%, а у другого
больного — с 30 до 13% (при
анализе через 48 часов). У тре-
тьего больного при пункцирова-
нии костного мозга через 72 ча-
са мизлограма показала сни-
жение мегалобластов с 26,8
до 6%.

Улучшение со стороны нерв-
ной системы также не представ-
ляет преимущества по сравне-
нию с данными лечения только
витамином В₁₂.

Таким образом, сопоставле-
ние данных лечения В₁₂ с дан-
ными комплексного лечения ви-
тамином В₁₂ и антианеминном
показывает, что витамин В₁₂ яв-
ляется эффективным препара-
том, не требующим дополни-
тельного лечения печеночными
препаратами (табл. 4).

У отдельных больных адди-
сон-бирмеровской болезнью
нам удалось выявить в периоде
обострения заболевания нару-
шение функционального состоя-
ния печени, которое главным
образом выражалось в повы-
шении количества билирубина
(с непрямой реакцией), в сни-
жении пробы Квика-Пытеля
(60%) и наличии незначитель-
ной гипохромии.

Особенно заметное влияние
витамина В₁₂ оказывает на со-
держание билирубина крови.
Уже после первой инъекции ви-
тамина В₁₂ уровень билирубина
нормализуется. К концу лече-
ния повышается количество
протромбина и нормализуется
проба Квика-Пытеля. Эти важ-

Таблица 4

Сравнительные данные лечения болезни Аддисон-Бирмера

Название препарата	Гемоглобин в %		Эритроциты в 1 мм ³		Срок лечения в днях	Среднее количество препарата	Доза	Время появ- ления ретику- лоцитарного криза (в днях)
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения				
Витамин В ₁₂ + препарат же- леза	От 15 до 51	От 52 до 67	От 1 180 000 до 3 270 000	От 3 500 000 до 4 560 000	От 31 до 60	200 мкг В ₁₂	15—30 мкг 1—2 раза в неделю	От 3 до 6
Витамин В ₁₂ + антианемин + препарат же- леза	От 24 до 35	От 36 до 61	От 1 300 000 до 2 140 000	От 3 800 000 до 4 020 000	От 33 до 55	192 мкг В ₁₂ + 90 мл ан- тианемина	15—30 мкг В ₁₂ 1—2 раза в не- делю и 2 мл антианемина ежедневно	От 3 до 5

ные исследования являются основанием для внедрения в практику лечения витамином B_{12} гепатитов.

В литературе нет еще достаточно четких указаний на эффективность витамина B_{12} при лечении других форм мегалобластических анемий (после резекции желудка; в связи с беременностью и др.) и особенно макроцитарных анемий. При макроцитарной анемии, развившейся на фоне желудочно-кишечной недостаточности, мы обнаружили заметное улучшение после инъекций витамина B_{12} .

Приведем пример.

Больной К., 68 лет, с 12-летней давностью заболевания периодически страдает обострениями колита, сопровождаемыми анемизацией.

С 1950 г. больного ежегодно стационарируют в нашу гематологическую клинику. Каждый раз он получает усиленную печеночную терапию, повторные гемотрансфузии. Последний раз был госпитализирован летом 1953 г.

Гемограмма при поступлении 27/III 1953 г.: Hb 30%, эр. 1 610 000, цветной показатель 0,93, л. 1 800, п. 27%, с. 37%, б. 1%, э. 1,5%, лимф. 30,5%, мон. 3%, ретикулоциты 26‰; РОЭ 58 мм в час. Анизоцитоз, пойкилоцитоз. Тромбоциты 101‰.

Несмотря на применение антианемина ■ количестве 204 мл, фолиевой кислоты 1 260 мг, 25 трансфузий эритроцитной массы по 125 мл, а к концу лечения 6 инъекций витамина B_{12} по 30мг *pro dosi*, состояние больного незначительно улучшилось: гемоглобин повысился с 30 до 40%, эритроциты — с 1 610 000 до 2 370 000 ■ 1 мм³. Осталась лейкопения (2 000), значительный палочкоядерный сдвиг ■ лейкоцитарной формуле (33%); РОЭ снизилась только с 58 до 45 мм в час.

По выписке больной в домашних условиях получает инъекции витамина B_{12} по 15—30мг 2—3 раза ■ неделю. Общее самочувствие больного удовлетворительное, головокружений нет.

Анализ крови от 29/IX 1954 г.: Hb 49%, эр. 3 000 000, цветной показатель 0,81, л. 4 000; б. 1%, э. 3%; п. 2%, с. 59%, лимф. 29%, мон. 6%, РОЭ 50 мм в час. Хотя гемоглобин повысился только до 49% и эритроциты до 3 000 000, лейкоциты значительно повысились и исчез палочкоядерный сдвиг.

Наши предварительные наблюдения показывают, что именно при мегалобластических анемиях, не связанных с аддисон-бирмеровской болезнью, а также при макроцитарных анемиях различной этиологии более целесообразно сочетание витамина B_{12} с фолиевой кислотой, которая в отличие от витамина B_{12} сохраняет свое активное действие при пероральном введении.

Как известно, пероральное введение витамина B_{12} вызывает переключение мегалобластического кроветворения на нормобластическое только при условии сочетания с веществами, относящимися к внутреннему фактору (желудочный сок здорового человека, слизистая свиного желудка, гастромукопротеин).

Мы применяли витамин B_{12} и при гипопластической, апластической, гемолитической анемиях, а также при некоторых формах лейкоза, но без улучшения. Аналогичные результаты, как было сказано, отмечены и в зарубежной литературе.

Подводя итоги наших наблюдений и исследований, необходимо подчеркнуть несомненное влияние витамина B_{12} на улучшение состояния тормозно-возбудительных процессов в коре головного мозга уже непосредственно после первой инъекции и в течение последующих инъекций.

Большей частью у больных при болезни Аддисон-Бирмера наблюдается состояние торможения коры, которое выражается в том, что больные с трудом могут сравнить два последовательно нанесенных раздражения, не сразу отвечают на заданный вопрос, не удерживают последовательности инструкций. При исследовании чувства положения и движения нередко обнаруживается диссоциация между словесным отчетом и показом направления движения. Так, больная Ш., произнося слова: «Сгибаете палец вниз», показывает рукой движение вправо.

Наряду с такими симптомами торможения коры, больные проявляют повышенную эмоциональную включаемость. В процессе осмотра появляются пятна гиперемии на лице и шее, возникает общее дрожание или дрожание пальцев рук, появляется ощущение тревоги, нередко плач. После инъекции витамина B_{12} уже через 40 минут — 1 час 30 минут изменяется вид больного: появляется блеск глаз, оживляется мимика, поза делается устойчивее, ускоряется темп речи, движений, больной более четко отвечает на вопросы, т. е. отчетливо выявляется улучшение возбудительного процесса. Однако в этот период наблюдается чрезвычайно быстрая истощаемость возбудительного процесса, которая уменьшается в течение последующих инъекций.

В зарубежной литературе имеются наблюдения над эффективностью витамина B_{12} при белой горячке, при алкогольном корсаковском синдроме, которые также могут быть объяснены воздействием витамина B_{12} на состояние коры головного мозга.

Мы наблюдали больную с тотальной истерической анестезией, которая полностью исчезла через час после инъекции витамина B_{12} , что также указывает на растормаживающее действие препарата (особенности терапевтического действия препарата не были известны больной).

Такое явное улучшение состояния корковых процессов имеет, несомненно, большое значение для регуляции всех процессов в патологически измененных функциональных системах. Нормализация нейродинамических отношений в коре головного мозга может способствовать более быстрой компенсации функций патологически измененных органов. Возможно, что витамин B_{12} благодаря этому превосходит другие препараты в отношении благоприятного влияния на нарушения нервной системы.

Витамин B_{12} является высокоценным средством именно благодаря его комплексному лечебному действию на гемопоэз и невроанемический синдром. Его преимуществом является так-

же возможность производить инъекции 1—2 раза в неделю, а не ежедневно, как это принято при лечении камполоном и антианемином.

Необходимо дальнейшее детальное изучение эффективности перорального применения витамина B_{12} в сочетании с желудочным соком здорового человека, слизистой свиного желудка, гастромукопротеином и др.

Особого изучения требует разработка дифференцированных показаний к назначению витамина B_{12} и фолиевой кислоты, а также к сочетанию обоих препаратов.

Нам представляется, что применение в практике витамина B_{12} не должно служить поводом для прекращения пользования другими известными средствами, применяемыми при лечении заболеваний, сопровождающихся мегалобластической или макроцитарной анемией. Это в особенности относится к витамину B_1 , который, несомненно, оказывает полезное действие главным образом при полиневритической форме фуникулярного миелоза.

Наши отдельные наблюдения показывают целесообразность комплексного лечения витаминами B_{12} и B_1 .

Также не должно быть оставлено применение печеночных препаратов, особенно антианемина.

Можно считать, что более сложные препараты типа антианемина вместе с тем более действенны при наличии некоторых форм макроцитарных анемий, например, протекающих на фоне кишечно-печеночных синдромов.

Выводы

1. Отечественный витамин B_{12} наиболее эффективен при болезни Аддисон-Бирмера.

2. Криз ретикулоцитов наступает на 4—6-й день от начала лечения после 1—2 инъекций витамина B_{12} (при разовой дозе 15—30 μ г).

Уже через 48—72 часа после первой инъекции 15—30 μ г витамина B_{12} обнаруживается снижение количества мегалобластов. К моменту падения ретикулоцитов количество мегалобластов в миелограмме резко уменьшается до полного исчезновения. Соответственно этому в периферической крови отмечается интенсивный рост количества гемоглобина и эритроцитов.

3. Динамическое наблюдение за действием витамина B_{12} при болезни Аддисон-Бирмера показывает, что самым первым проявлением этого действия является улучшение тормозно-возбудительных процессов в коре головного мозга. Затем отмечается уменьшение нарушений кожной и глубокой чувствительности, нормализация повышенных сухожильных рефлексов уже

через 1—3 дня
лечения наступит
4. Наиболее
витамина B_{12} в
чения инъекции
тарного криза
устанавливают
сти невроанемии
тельности больн
ющие 30 μ г, не
ровке витамин B_{12}
5. Инъекции
сятся больными
ческих реакций

1. Буккин В. Н. ...
ных препаратов
гической секции
2. Ungley C. C.
abstracts and
3. Martin F., S.
of vit. B_{12} , Blo
4. Алексеев
желудочно-ки
15—24.
5. Дульцин М.
анемии гастри
стр. 97—100.
6. Кахетели
мопозитическ
ниях. В кн.
в. 29, М., 193
7. Чернигов
гуляции сист
8. Mallagm
anémies par
9. Canelas
giques et
475—490.
10. Lederer
11. Gajdos A.
le traitement
12. Алексее
стр. 95—10
13. Ross, Vita
14. Path., 1952,
Beard M.
tration of v
vol. IX, 789
15. Thomps
extracts foli
Blood, 1952

через $1\frac{1}{2}$ —3 часа после первой инъекции. По окончании курса лечения наступает клиническая ремиссия.

4. Наиболее эффективными оказались дозы от 15 до 30 μ г витамина B₁₂ в виде внутримышечных инъекций. В начале лечения инъекции производят через день до момента ретикулоцитарного криза, а затем два раза в неделю. Курс инъекций устанавливают в зависимости от степени анемии, выраженности невроанемического синдрома и индивидуальной чувствительности больного к препарату. Дозы витамина B₁₂, превышающие 30 μ г, не целесообразны, так как при повышенной дозировке витамин B₁₂ выводится с мочой.

5. Инъекции витамина B₁₂ безболезненны, хорошо переносятся больными и не вызывают явлений токсикоза и аллергических реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Б у к и н В. Н., Состояние и задачи создания эффективных отечественных препаратов витамина B₁₂ для лечебных целей. Доклад на гематологической секции Московского терапевтического общества 21/V 1954 г.
2. U n g l e y C. C., Vit. B₁₂. Part 2. A review of the clinical aspects, Nutrition abstracts and reviews, 1951, 21, 1, 13—23.
3. M a r t i n F., S o k o l o f f A. B. and E v e r e t t H. H., Urinary Excretion of vit. B₁₂, Blood, 1952, 2, 243—249.
4. А л е к с е е в Г. А., К вопросу о патогенезе малокровия при поражениях желудочно-кишечного тракта, Клин. мед., 1954, т. XXXII, № 11, стр. 15—24.
5. Д у л ь ц и н М. С., Б о н д а р е н к о Е. А., Опыт лечения бирмеровской анемии гастрокрином, Терапевтический архив, 1934, т. XII, в. 1, стр. 97—100.
6. К а х е т е л и д з е М. Г., Ч е р н ц о в а Т. А., К вопросу о содержании гемопоэтического фактора в желудочном соке при анемических состояниях. В кн.: Современные проблемы гематологии и переливания крови, в. 29, М., 1954, стр. 47—51.
7. Ч е р н и г о в с к и й В. Н., Я р о ш е в с к и й А. Я., Вопросы нервной регуляции системы крови, Медгиз, 1953.
8. M a l l a r m é J., S c h n e i d e r J. et m-me N i c o l o, Le traitement des anémies par la vit. B₁₂, Le sang, 1951, Nr. 1, 33—42.
9. C a n e l a s et J a r m a, Action de la vit. B₁₂ sur les syndromes neurologiques et hématologique de l'anémie pernicieuse, Le sang, 1952, 6, 475—490.
10. L e d e r e r J. et P r i n z i e, La vit. B₁₂, Le Sang, 1951, 6, 489—510.
11. G a j d o s A., Le mecanisme d'action de l'acide folique et de la vit. B₁₂ dans le traitement des anémies megaloblastiques, Le Sang, 1952, 5, 400—418.
12. А л е к с е е в Г. А., Анемии (патогенез, клиника и лечение), М., 1953, стр. 95—105.
13. R o s s, Vitamin B₁₂ assay in body fluids using Euglena gracillis, J. clin. Path., 1952, 5, 250.
14. B e a r d M. F., P i t n e y W. R. a. S a n n e m a n R. H., Serum concentration of vitamin B₁₂ in patients suffering from leukemia, Blood, 1954, vol. IX, 789—795.
15. T h o m p s o n R. B., Observations on the effects of vitamin B₁₂, liver extracts folie acid and thymine on the naturation of megaloblasts in culture, Blood, 1952, vol. VII, 5, 522—526.

ЛЕЧЕНИЕ БИРМЕРОВСКОЙ АНЕМИИ ИНЪЕКЦИЯМИ ВИТАМИНА B_{12} ¹

Проф. С. И. Шерман, Н. С. Поверго и В. А. Фрейдзон

Из гематологической клиники (зав.—проф. С. И. Шерман) Ленинградского
научно-исследовательского института переливания крови
(дир. — доцент А. Д. Беляков, научный
руководитель — член-корреспондент АМН СССР проф. А. Н. Филатов)

Прежде чем перейти к результатам лечения бирмеровской анемии инъекциями витамина B_{12} , мы позволим себе сделать небольшое предисловие.

С 1926 г., когда было доказано, что печень содержит вещество, обладающее антианемическими свойствами, исследователи в течение свыше 20 лет не переставали работать над выделением антианемического фактора в кристаллическом виде. Перерабатывались тонны печени, применялись самые разнообразные способы. В результате применения различных способов были получены активные препараты с эффективной однократной дозой в 1 мг. Впоследствии оказалось, что эти препараты содержат активного начала лишь 1 %.

В 1948 г. из печени было выделено антианемическое вещество в виде красных кристаллов, содержащих 4,5 % кобальта. Выделенное кристаллическое вещество было названо витамином B_{12} .

Испытание витамина B_{12} на больных с бирмеровской анемией показало, что он обладает исключительно высокой активностью. Достаточно было ввести парентерально однократно 10 γ витамина B_{12} , чтобы получить классическую картину улучшения состояния больных с бирмеровской анемией. Авторы указывают, что в ряде случаев положительный лечебный эффект получался от введения 3—5 γ .

Таким образом, новый препарат — кристаллический витамин B_{12} — проявляет свою клиническую активность в очень малых дозах и в этом отношении превосходит все известные витамины и гормоны.

¹ Доложено на 32-м пленуме Ученого совета Центрального института гематологии и переливания крови 28/V 1954 г.

В настоящее время кристаллический витамин B_{12} получается не только из печени рогатого скота, но и из продуктов жизнедеятельности плесневых грибов.

В Советском Союзе впервые разработана схема получения кристаллического витамина B_{12} в лаборатории Института биохимии Академии наук СССР под руководством проф. В. Н. Букина.

Полученный нами из института витамин B_{12} был применен на 20 больных с бирмеровской анемией в стадии выраженного обострения. Женщин было 16, мужчин 4. Возраст больных колебался от 16 до 80 лет (до 40 лет было 6 больных, старше 40 лет — 14).

Содержание гемоглобина до лечения у указанной группы больных колебалось от 24 до 45%. Средняя цифра гемоглобина до лечения равнялась 33%. Число эритроцитов до лечения колебалось от 1 050 000 до 2 030 000; средняя цифра эритроцитов до лечения равнялась 1 400 000.

Что касается дозировки витамина B_{12} , то мы руководствовались инструкцией, присланной Институтом биохимии Академии наук СССР, по которой инъекции витамина B_{12} следует производить подкожно или внутримышечно от 15 до 30 γ 1 или 2 раза в неделю до получения удовлетворительных гематологических показателей. Каждая ампула содержала 15 γ витамина B_{12} .

После первых наших наблюдений мы стали применять следующий метод лечения: больным с содержанием гемоглобина выше 30% внутримышечные инъекции витамина B_{12} применяли по 15 γ через 2 дня на 3-й, больным же с содержанием гемоглобина ниже 30% — по 15 или 30 γ через день до улучшения показателей красной крови, а затем по 15 γ через каждые 2 дня до выраженного улучшения общего состояния и удовлетворительных показателей красной крови (не ниже 60% гемоглобина).

Инъекции витамина B_{12} переносились легко, без болевых ощущений.

Ретикулоцитарный криз был отмечен в 17 случаях из 20.

У 3 больных не наблюдалось нарастания ретикулоцитов. Однако, несмотря на отсутствие ретикулоцитарного криза, у указанных больных наступило улучшение общего состояния, и они были выписаны с удовлетворительными показателями красной крови, причем другие методы лечения, кроме инъекций витамина B_{12} , не применялись.

В упомянутых 17 случаях содержание ретикулоцитов во время ретикулоцитарного криза колебалось от 86 до 370‰. Средняя цифра ретикулоцитов во время ретикулоцитарного криза равнялась 208‰. В 5 случаях из 17 ретикулоцитарный криз наступил после 2 инъекций, в 10 — после 3 инъекций и в 2 случаях — после 4 инъекций витамина B_{12} по 15 γ . В указанных

ных 17 случаях другие антианемические средства не применялись.

После наступления ретикулоцитарного криза наблюдалось нарастание гемоглобина и эритроцитов. Так, средняя цифра гемоглобина после лечения инъекциями витамина B_{12} равнялась 62% (вместо 33%), средняя цифра эритроцитов — 3 440 000 (вместо 1 400 000). С улучшением морфологического состава крови постепенно уменьшались, а затем исчезали характерные для бирмеровской анемии жалобы, и все больные были выписаны из клиники практически здоровыми.

Число инъекций витамина B_{12} на курс лечения колебалось от 6 до 18; в среднем 11 инъекций (165 γ). Число дней лечения колебалось от 22 до 43, в среднем было 30 дней.

Для иллюстрации эффективности применения витамина B_{12} приведем некоторые наблюдения.

1. Больная И., 60 лет, поступила в гематологическую клинику нашего института 14/VII 1953 г. с обычными для бирмеровской анемии жалобами: сильнейшую слабость, головокружение, шум в ушах, одышку, постоянную сонливость, плохой аппетит.

Объективно: кожа и видимые слизистые резко бледны, с желтушным оттенком. Язык блестящий, с атрофированными сосочками. Лимфатические узлы и щитовидная железа не увеличены.

Сердце расширено, главным образом влево, на 2 см кнаружи от средне-ключичной линии. При аускультации тоны сердца значительно приглушены, у верхушки систолический шум. Легкие: перкуторный звук с ко-робочным оттенком, при аускультации дыхание слегка ослаблено. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Верхняя граница печени с V ребра, нижний край ее выступает на 4 см от края реберной дуги (по средне-ключичной линии), плотноватой консистенции. Селезенка не пальпировалась.

При исследовании крови от 15/VII 1953 г.: Hb 33%, эр. 1 360 000, цветной показатель 1,22, л. 3 400, с. 41%, п. 1%, э. 2%, лимф. 53%, мон. 3%. При просмотре мазка — мегалоцитоз, единичные мегалобласты, резкий анизо-по-килоцитоз, выраженная полисегментация нейтрофилов, атипичные моно-циты. Тромбоцитов 50 000 \square 1 мм³; РОЭ 78 мм в час.

Исследование пунктата грудины показало наличие эмбрионального, мегалобластического типа кроветворения.

При исследовании кала яйца глистов не были обнаружены.

На основании клинического и лабораторного обследования был установлен диагноз бирмеровской анемии.

С 17/VII были начаты инъекции витамина B_{12} по 15 γ через 2 дня на 3-й (т. е. инъекции витамина B_{12} были произведены 17/VII, 20/VII, 23/VII и т. д.).

Ежедневный подсчет ретикулоцитов показал следующее: 17/VII 15‰, 18/VII 28‰, 20/VII 80‰, 21/VII 340‰, 22/VII 300‰, 23/VII 240‰.

Из приведенных данных видно, что ретикулоцитарный криз (ретикуло-цитов 340‰) наступил после двух инъекций витамина B_{12} по 15 γ . Высокое содержание ретикулоцитов держалось еще в течение нескольких дней после наступления ретикулоцитарного криза.

После столь выраженного ретикулоцитарного криза последовало заметное нарастание процентного содержания гемоглобина и числа эритроцитов. Так, при исследовании крови от 24/VII (через неделю от начала лечения) гемоглобина было 40%, эритроцитов 1 650 000, цветной показатель 1,2. При исследовании крови от 31/VII (через 2 недели от начала лечения) гемогло-бина было 47%, эритроцитов 2 200 000, цветной показатель 1,07. Перед вы-

пиской (8/VIII) у больной гемоглобина было 61%, эритроцитов 3 200 000, цветной показатель 0,95.

Со стороны белой крови было отмечено увеличение общего числа белых телец (5 600 вместо 3 400 до лечения), увеличение нейтрофилов и снижение лимфоцитов (35% вместо 53% до лечения). РОЭ снижалась с 78 до 12 мм в час.

Всего было произведено 9 инъекций витамина B₁₂ по 15 γ, т. е. за курс лечения было введено 135 γ. Выписана больная 11/VIII 1953 г. ■ хорошем состоянии.

2. Больная Л., 41 года, поступила в гематологическую клинику 27/VII 1953 г. с жалобами на резкую общую слабость, шум в ушах, головокружение, одышку, сердцебиение, боли в области сердца, плохой аппетит. Со стороны нервной системы отмечена вспыльчивость, раздражительность, плаксивость, чувство онемения в пальцах рук и ног, пониженная чувствительность в нижних конечностях («ноги как в вате»).

При исследовании крови от 28/VII: Hb 30%, эр. 1 240 000, цветной показатель 1,2, л. 4 000, с. 39%, п. 2%, ю. 1%, э. 1%, лимф. 54%, мон. 3%. В мазке — мегалокитоз, резкий анизо-пойкилоцитоз, полисегментация нейтрофилов. Тромбоцитов 60 000 в 1 мм³; РОЭ 75 мм в час.

Лечение инъекциями витамина B₁₂ было начато с 28/VII по 15 γ через 2 дня на 3-й.

Ретикулоцитарный криз ■ данном случае также наступил после 2 инъекций — 3/VIII была отмечена максимальная цифра ретикулоцитов — 232‰.

Высокие цифры ретикулоцитов держались еще в течение нескольких дней после наступления ретикулоцитарного криза. Так, 4/VIII ретикулоцитов было 116‰, 5/VIII — 100‰, 6/VIII — 100‰, 7/VIII — 96‰, 8/VIII — 50‰.

Одновременно с ростом ретикулоцитов нарастало процентное содержание гемоглобина и число эритроцитов. При исследовании крови от 6/VIII (через 9 дней от начала лечения) гемоглобина было 40% (вместо 30% до лечения), эритроцитов 2 030 000, цветной показатель 1,0. Число лейкоцитов повысилось с 4 000 до 6 200. Заметные изменения произошли за указанные 9 дней и со стороны лейкоцитарной формулы. Содержание нейтрофилов повысилось с 42 до 51%, содержание эозинофилов с 1 до 8%, содержание же лимфоцитов снизилось с 54 до 34%. За этот же период лечения РОЭ снизилась с 75 до 28 мм в час. При исследовании крови от 12/VIII (через 15 дней от начала лечения) гемоглобина было 52%, эритроцитов 2 860 000, цветной показатель 0,92. За день до выписки (27/VIII 1953 г.) гемоглобина было 67%, эритроцитов 3 940 000, цветной показатель 0,85; РОЭ 10 мм в час. Всего было произведено 11 инъекций витамина B₁₂ с общим количеством витамина, равным 165 γ.

В результате лечения полностью исчезли жалобы общего характера. Что же касается проявлений фуникулярного миелоза, то, несмотря на инъекции витамина B₁₂ (22 инъекции по 20 γ), отмеченные проявления слегка уменьшились, но не исчезли. При выписке больная предъявляла жалобы на парестезии («онемение») главным образом в нижних конечностях. При объективном обследовании отмечалась пониженная болевая и температурная чувствительность, несколько атактическая походка, нерезкий симптом Блюмберга.

3. Больной П., 16 лет, поступил в клинику 5/VI 1954 г. в тяжелом состоянии, с обычными для бирмеровской анемии жалобами. При исследовании крови: Hb 26%, эр. 1 140 000, цветной показатель 1,18; л. 1 200 в 1 мм³. Со стороны лейкоцитарной формулы нейтропения и лимфоцитоз. Тромбоцитов 13 000 в 1 мм³. В мазке резко выраженный анизо-пойкилоцитоз, мегалокитоз, мегалобласты, выраженная полисегментация нейтрофилов.

Из приведенных данных видно, что у больного была обнаружена выраженная гиперхромная анемия, резкая лейкопения и тромбопения, а просмотр мазка показал картину, характерную для пернициозной анемии.

При исследовании пунктата грудины было обнаружено следующее: миелобластов 0,25%, промиелоцитов 4%, миелоцитов нейтрофильных 7,5%, миело-

цитов эозинофильных 1,25%, миелоцитов базофильных 0,25%, метамиелоцитов нейтрофильных 7,75%, палочкоядерных нейтрофилов 4,25%, сегментированных нейтрофилов 17%, эозинофилов 1,75%, базофилов 0,5%, лимфоцитов 6,25%, ретикуло-эндотелиальных клеток 6,75%, клеток Феррата 0,25%, плазматических клеток 0,5%, моноцитов 1%, промegalобластов 0,25%, мегалобластов базофильных 13,25%, мегалобластов полихроматофильных 14,5%, мегалобластов оксифильных 2,5%, всего мегалобластов 30,5%, макробластов базофильных 0,5%, макробластов полихроматофильных 1,25%, макробластов оксифильных 0,25%, проэритробластов 0,25%, эритробластов базофильных 1,25%, эритробластов полихроматофильных 3,25%, эритробластов оксифильных 2,75%.

При исследовании кала были обнаружены яйца *Diphyllbothrii lati*.

При исследовании желудочного сока по методу Лепорского (с капустным отваром) была обнаружена ахилия.

На основании клинического и лабораторного обследования у больного была диагностирована ботриоцефальная пернициозная анемия.

С 7/VI 1954 г. были начаты инъекции витамина B₁₂. Принимая во внимание низкие показатели красной крови и выраженную адинамию, первые 4 инъекции производились через день, причем при первых двух инъекциях (7 и 9/VI) витамин B₁₂ применяли по 30 γ, а 11 и 13/VI по 15 γ.

Ежедневный подсчет ретикулоцитов показал следующее: 7/V 3‰, 9/VI 46‰, 10/VI 72‰, 11/VI 230‰, 12/VI 330‰, 14/VI 200‰.

Из приведенных данных видно, что ретикулоцитарный криз (330‰ ретикулоцитов) наступил после трех инъекций витамина B₁₂ (75 γ).

После наступления ретикулоцитарного криза инъекции витамина B₁₂ производили по 15 γ через 2 дня на 3-й.

Как и следовало ожидать, после выраженного кровяного криза было отмечено нарастание показателей красной крови. Так, при исследовании крови от 12/VI (через 5 дней после начала лечения) гемоглобина было уже 32% (вместо 26% до лечения). При исследовании крови от 18/VI (через 11 дней от начала лечения) гемоглобина было 41%, эритроцитов 2 250 000, цветной показатель 0,91. За это же время число лейкоцитов повысилось с 1 200 до 2 200, а число тромбоцитов — с 13 000 до 107 000. При исследовании крови от 22/VI (через 15 дней от начала лечения) гемоглобин составлял 56%.

Учитывая тот факт, что при проведении дегельминтизации у больных на стадии анемизации наблюдается рвота и наступает ухудшение общего состояния и картины крови, мы в данном случае произвели изгнание широкого лентеца уже при выраженном улучшении общего состояния и картины крови.

Изгнание паразита было произведено 28/VI дачей мужского папоротника. Дегельминтизацию больной перенес легко. Повторные исследования кала на яйца *Diphyllbothrii lati* дали отрицательный результат.

Анализ крови от 2/VII 1954 г. (перед выпиской): Hb 70%, эр. 4 120 000, цветной показатель 0,85, л. 4 600, с. 46,5%, п. 6,5%, э. 9%, б. 0,5%, лимф. 26,5%, мон. 11%; РОЭ 4 мм в час.

Всего было произведено 9 инъекций витамина B₁₂, из них 2 инъекции по 30 γ и 7 по 15 γ. Выписан больной из клиники с полностью восстановленной трудоспособностью.

4. Больная Б-ва, 49 лет, поступила в клинику 12/VI 1954 г. с жалобами на резкую слабость, головокружение, головную боль, одышку при малейшей физической нагрузке, отсутствие аппетита. Особенно беспокоили больную болезненные ощущения со стороны языка при приемах кислой, соленой, острой и горячей пищи. Кроме того, больная жаловалась на раздражительность и постоянную плаксивость.

Объективно: состояние больной средней тяжести, кожные покровы и видимые слизистые бледны, причем кожа лица и склеры с иктеричным оттенком. Лимфатические железы не увеличены. Язык гладкий с атрофированными сосочками, на кончике языка афточки. Пульс 96 ударов в минуту, среднего наполнения и напряжения.

Сердце: сердце — граница — нижней линии. левое сердце приглушено систолическим шумом. Верхняя граница печени —

нижний край печени не пальпируется. Анализ крови: с. 50,5%, п. 6,5%, э. 9%, б. 0,5%, лимф. 26,5%, мон. 11%. При исследовании кала яйца глистов не обнаружены. Инъекции витамина B₁₂ в случае содержания в крови тамина B₁₂ при инъекции был подсчет 17/VI 41‰. Из приведенных данных видно, что ретикулоцитарный криз (330‰ ретикулоцитов) наступил после трех инъекций витамина B₁₂ (75 γ). Одновременно с началом лечения При исследовании крови от 13/VI (через 11 дней от начала лечения) гемоглобин составлял 56%. В мазке — лейкоциты 2 200, тромбоциты 107 000. Всего

Из клинической истории Приведенные данные тологические паразиты ботриоцефальная гемоглобина лейкоциты и селезенка, лечение производилось с учетом уменьшения количества эритроцитов. Изучение мазков крови показало наличие эритроцитов с аномальными формами. В мазке — лейкоциты 2 200, тромбоциты 107 000. Всего

Сердце: сердечный толчок определялся в пятом межреберье, верхняя граница — нижний край III ребра, правая — на 0,5 см правее правой грудинной линии, левая — по средне-ключичной линии. При аускультации тоны сердца приглушены, у верхушки сердца и на легочной артерии выслушивался систолический шум. Со стороны легких отклонений от нормы обнаружено не было.

Верхняя граница печени — VI ребро по средне-ключичной линии, нижний край печени пальпировался у реберной дуги по той же линии. Селезенка не пальпировалась.

Анализ крови: Hb 24%, эр. 1 270 000, цветной показатель 1,0, л. 2 800, с. 50,5%, п. 6%, э. 1%, лимф. 40,5%, мон. 2%. В мазке крови картина, типичная для бирмеровской анемии (мегалоцитоз, мегалобласты и т. д.).

При исследовании желудочной секреции — ахилия. При исследовании кала яйца глистов не были обнаружены.

Инъекции витамина B₁₂ были начаты 14/VI 1954 г. Так как в данном случае содержание гемоглобина было ниже 30%, то первые 2 инъекции витамина B₁₂ производились через день (14 и 16/VI), причем при первой инъекции было введено 30 γ.

Подсчет ретикулоцитов показал следующее: 14/VI 2‰, 16/VI 32‰, 17/VI 41‰, 18/VI 190‰, 19/VI 336‰, 20/VI 80‰.

Из приведенных данных видно, что ретикулоцитарный криз (ретикулоцитов 336‰) наступил после двух инъекций витамина B₁₂ (45 γ). После наступления ретикулоцитарного криза инъекции витамина B₁₂ производились по 15 γ через 2 дня на 3-й.

Одновременно с нарастанием ретикулоцитов повышалось процентное содержание гемоглобина и число эритроцитов. Так, уже через 4 дня от начала лечения (18/VI) содержание гемоглобина повысилось с 24 до 28%. При исследовании крови от 22/VI (через 8 дней от начала лечения) гемоглобина было 37%, эритроцитов 1 950 000, цветной показатель 0,9. Анализ крови от 13/VII 1954 г. (перед выпиской): Hb 62%, эр. 3 060 000, цветной показатель 1,04, л. 4 400, с. 46%, п. 5%, э. 7%, б. 1%, лимф. 35%, мон. 6%. В мазке — анизо-пойкилоцитоз выражен слабо, полисегментация нейтрофилов; РОЭ 12 мм в час.

Всего было произведено 12 инъекций витамина B₁₂ в количестве 195 γ.

Из клиники больная выписана практически здоровой.

Приведенные истории болезни, а также клинические и гематологические данные, полученные у остальных 16 больных, леченных инъекциями витамина B₁₂, показывают, что данный препарат является, безусловно, хорошим средством при лечении бирмеровской анемии. Помимо выраженного нарастания гемоглобина и числа эритроцитов, отмечалось улучшение показателей и со стороны белой крови: повышалось общее число белых телец, а со стороны лейкоцитарной формулы наблюдалось увеличение процентного содержания палочкоядерных и сегментированных нейтрофилов, а также эозинофилов и моноцитов за счет уменьшения процентного содержания лимфоцитов. Количество тромбоцитов увеличивалось; РОЭ нормализовалась.

Изучение пунктатов грудины показало, что в результате лечения инъекциями витамина B₁₂ происходит полная смена мегалобластического типа кроветворения нормобластическим, причем разительные изменения происходят уже во время ретикулоцитарного криза. Так, у больной Б. до лечения в пунктате грудины было базофильных мегалобластов 11,75%, полихроматофильных 21,25%, оксифильных 8,5%, всего мегалобластов

41,5%, эритробластов базофильных 1,5%, полихроматофильных 3,75%, оксифильных 3,25%, всего эритробластов 8,5%. После двух инъекций витамина В₁₂ по 30 γ во время ретикулоцитарного криза (на 6-й день лечения) мегалобласты уже не были обнаружены, а общее содержание эритробластов (нормобластов) равнялось 32,5%, из них было 9% макронормобластов.

Одновременно с улучшением состава крови наблюдалось улучшение и общего состояния больных, заметно повышался аппетит, исчезали боли в языке, а также слабость, головокружение, одышка, сердцебиение, зябкость, сонливость. При выписке больных из клиники отмечалось исчезновение всех явлений гентеровского глоссита и появление сосочков на языке, исчезновение бледности и желтизны кожи. Со стороны сердца наблюдалось уменьшение его границ, исчезновение систолического шума у верхушки; пульс становился реже и лучшего наполнения.

У 7 больных (из 20) при поступлении пальпировалась селезенка (на 1—3 пальца ниже левой реберной дуги). При выписке прощупать ее у указанных больных не удавалось.

В общем клинические и гематологические показатели, полученные при лечении указанных 20 больных бирмеровской анемией инъекциями витамина В₁₂, мало чем отличаются от результатов лечения указанного заболевания инъекциями препаратов печени (камполон, антианемин). Однако следует отметить, что наиболее выраженные ретикулоцитарные кризы наблюдались при лечении препаратами печени. Так, при лечении бирмеровской анемии инъекциями антианемина МЖ¹ средняя цифра ретикулоцитов равнялась 314‰, в то время как средняя цифра ретикулоцитов при лечении витамином В₁₂ составляла 208‰.

Следует тут же отметить, что при вычислении указанной средней цифры не были включены 3 случая, в которых кровавой криз после инъекций витамина В₁₂ вообще не был получен.

Одновременно следует отметить, что в литературе встречаются указания о большей эффективности антипернициозных печеночных экстрактов при лечении бирмеровской анемии по сравнению с кристаллическим витамином В₁₂.

Так, например, Клингеман, сравнивая действие камполона и витамина В₁₂ при бирмеровской анемии, пришел к выводу, что камполон оказывает больший гемопоэтический эффект. Автор считает, что ценность печеночного экстракта основана на многих гемопоэтических факторах и ему кажется сомнительным,

¹ Данный препарат изготавливается на Ленинградском мясокомбинате из печени морских животных (китов) по методике, предложенной Центральным институтом гематологии и переливания крови.

что витамин
ственным ан
Ашкенази
ночные экстр
бирмеровско
сказывает
существован
смогут быть
лечены пече
ные антиане
В связи
даемых нам
екциями вит
зано выше,
дальнейшем
мах злокаче
ниже 20%.

Наш пре
держанием
анемии ок
гими метод
причем за
теряли ни
анемизации
Наши н
вание пола
при лечени
внимания
витамина
условиях.

что витамин В₁₂ является действительно подлинным и единственным антипернициозным фактором.

Ашкенази также подчеркивает, что антипернициозные печеночные экстракты являются более эффективными при лечении бирмеровской анемии, чем кристаллический витамин В₁₂, и высказывает предположение, что клиника в свое время покажет существование таких форм пернициозной анемии, которые не смогут быть излечены инъекциями витамина В₁₂, но будут излечены печеночными экстрактами, содержащими дополнительные антианемические факторы.

В связи с изложенным следует отметить, что у 20 наблюдаемых нами больных с бирмеровской анемией, леченных инъекциями витамина В₁₂, содержание гемоглобина, как было указано выше, колебалось от 24 до 45%. Поэтому необходимо в дальнейшем изучать действие витамина В₁₂ при тяжелых формах злокачественного малокровия с содержанием гемоглобина ниже 20%.

Наш прежний опыт показывает, что даже у больных с содержанием гемоглобина 10—12% инъекции камполона и антианемина оказывали прекрасный эффект и без сочетания с другими методами лечения, в том числе и без переливаний крови, причем за все время существования нашей клиники мы не потеряли ни одного больного бирмеровской анемией в стадии анемизации.

Наши наблюдения с применением витамина В₁₂ дают основание полагать, что этот препарат окажется эффективным и при лечении тяжелейших форм пернициозной анемии. Особого внимания заслуживает дальнейшее изучение эффективности витамина В₁₂, изготавливаемого в настоящее время в заводских условиях.

Кандидат медицинских наук *А. Н. Григорьянц*

Со времени открытия терапии печенью и печеночными препаратами (1926) болезни Аддисон-Бирмера были достигнуты огромные успехи в понимании этиологии и патогенеза и в лечении этого страдания. В результате многочисленных исследований клиника обогатилась рядом весьма эффективных органо-препаратов (печеночный экстракт, камполон, антианемин, антианемин МЖ, пилорин), в корне изменивших течение и прогноз заболевания, однако химическая природа действующего антипернициозного начала оставалась неизвестной.

В 1948 г. Смит и Рикс выделили из сырой печени витамин В₁₂, который по клиническим и экспериментальным наблюдениям оказался высокоактивным гемopoэтическим веществом при болезни Аддисон-Бирмера. В печени этот антианемический витамин находится в виде белкового комплекса.

Единственным первоисточником витамина B_{12} в природе, повидимому, является его синтез микроорганизмами. Витамин B_{12} синтезируется очень многими бактериями и актиномицетами. В настоящее время обычным сырьем для получения витамина B_{12} служат продукты ферментации *Streptomyces griseus* и некоторых других микроорганизмов. Витамин B_{12} в СССР выделен из указанного выше материала проф. В. Н. Букиным и его сотрудниками в 1951 г.

Химически чистый витамин В₁₂ представляет собой красные кристаллы, хорошо растворимые в воде и солевых растворах, окрашивая их в характерный розовый цвет благодаря присутствию кобальта в молекуле витамина. В изотоническом растворе при рН=4—5 он может храниться при комнатной температуре в темноте в течение года и более, без заметного снижения активности. Химическая структура витамина В₁₂ полностью не

выяснена. Установлено, что в его состав входят углерод, водород, фосфор, азот, кобальт и соединенная с последним группа циана. Интересно отметить, что при гидролизе витамина B_{12} получен один из продуктов, входящий также в состав молекулы витамина B_{12} (рибофлавина).

Витамин B_{12} не токсичен. Экспериментальными исследованиями установлено, что он играет решающую роль в синтезе и утилизации лабильных метильных групп, необходимых для нормального образования лейкоцитов [Диннинг (Dinning S., 1950)], обладает липотропным действием [Дрил (Drill V. A. и др., 1949), Мак Кармик (McKarmic и др., 1950); Шефер (Schaefer A. E. и др., 1950)], участвует в синтезе метионина, потенцирует действие холина, содействует обмену белка [Хартман (Hartman A. И., 1949)], повышает биологическую ценность казеина [Хенри и Кон (Henry K. M. a. Kon S. K., 1951)] и утилизацию аминокислот, повышает синтез дезоксирибозидов и нуклеиновой кислоты [Роберт (Roberts S. Z. и др., 1949); Регет (Reget V., 1950)]. Кроме этого, он обладает антитиреотоксическим и диуретическим свойствами. Разносторонние свойства витамина B_{12} вызвали большой интерес исследователей к изучению вопросов, связанных с этим препаратом. Зарубежные и отечественные авторы указывают на высокую эффективность витамина B_{12} при лечении болезни Аддисон-Бирмера.

Мы применяли с лечебной целью отечественный витамин B_{12} , полученный в Институте биохимии имени А. Н. Баха проф. В. Н. Букиным и его сотрудниками. Работа была начата в мае 1953 г. За это время нами проведено клиническое наблюдение над 33 больными, из них было 18 больных с болезнью Аддисон-Бирмера, 6 — поздним хлорозом и симптоматической хлоранемией, 2 — хроническим миелизом, 2 — подострым миелизом, одна — ретикулезом, 3 — гипопластической анемией и одна — билиарным циррозом печени.

Из 18 больных аддисон-бирмеровской болезнью женщин было 14, мужчин 4. По возрасту они распределялись следующим образом: от 36 до 40 лет — 5 больных, от 41 года до 50 лет — 6, от 51 года до 60 лет — 3, от 61 года до 70 лет — 3 и свыше 71 года — одна больная. По давности заболевания больные распределялись так: до одного года было 7 больных, от одного года до 5 лет — 8, от 5 до 7 лет — 3 больных. Лечение витамином B_{12} было проведено в связи с острым заболеванием у 7 больных, в связи со 2-м и 3-м рецидивами — у 6, в связи с 4—6-м рецидивами — у 4 и в связи с 13-м рецидивом — у одной больной.

У всех обследованных нами больных аддисон-бирмеровской болезнью, кроме общеклинического исследования и наблюдения за динамикой клинических проявлений болезни, мы определяли до лечения витамином B_{12} , в процессе лечения и после окончания лечения ряд показателей, характеризовавших сдвиги со-

стороны системы крови, нервной системы, органов пищеварения и функционального состояния печени. Периферическую кровь исследовали еженедельно. Определяли число эритроцитов, гемоглобин, цветной показатель, количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, РОЭ, тромбоциты, ретикулоциты и морфологию клеток крови.

Кроме того, через каждые 2 дня мы исследовали количество эритроцитов, процентное содержание гемоглобина и цветной показатель. В первые 1½—2 недели от начала лечения ежедневно или через день исследовали ретикулоциты, до начала и в конце лечения витамином В₁₂ определяли диаметр эритроцитов.

Стернальный пунктат исследовали у части больных до лечения, через 12, 24, 48, 72 часа после введения витамина В₁₂ и в конце лечения. У всех больных до лечения витамином В₁₂, в середине и в конце лечения исследовали: белки крови (общий белок, альбумины, глобулины, альбумино-глобулиновый коэффициент), холестерин и остаточный азот в сыворотке; некоторые показатели функционального состояния печени — количественное содержание билирубина в сыворотке и качественная реакция по ван ден Бергу, протромбин плазмы, реакция Таката-Ара, формоловая проба, уробилин мочи (по Флорансу).

Желудочная секреция и рентгенологическое исследование желудка и кишечника производились до лечения и в конце лечения витамином В₁₂, а у отдельных больных и в середине лечения. Неоднократно исследовали кал на яйца глистов. Большое внимание уделяли динамике нервного статуса, в частности, учитывали сдвиги в общем самочувствии больного, течение глоссита, изменение кожной (болевой и температурной) и глубокой чувствительности, изменение сухожильных рефлексов до введения витамина В₁₂ и через 4—6—24 часа после его введения, а также в начале, середине и конце лечения.

Обследованные больные предъявляли жалобы, связанные в основном с анемией и поражением желудочно-кишечного тракта и нервной системы. Заболевание протекало с типичными клиническими признаками болезни Аддисон-Бирмера и некоторыми индивидуальными особенностями: у 5 больных были отеки на лице, стопах и голени, а у одной из них — общая анасарка и асцит, у 5 больных была слабо развита подкожножировая клетчатка, у одной имело место значительное истощение. У всех больных отмечалась в большей или меньшей степени болезненность при перкуссии грудины и трубчатых костей. У 5 больных была умеренно выраженная эмфизема легких и у 2 — хронический бронхит. У 4 больных диагностирован миокардиосклероз, у одной — незаращение боталлова протока, у 2 больных — гипертоническая болезнь II стадии с медленно прогрессирующим течением. У части больных был атеросклероз аорты и коронарных сосудов.

При рентгеноскопии у половины больных отмечалось умеренное и у 3 больных значительное увеличение сердца. На электрокардиограмме наблюдалось снижение вольтажа, уплощение зубца *R*, у части больных — снижение интервала *ST* и сниженный зубец *T* во всех отведениях. У большинства больных отмечалась атрофия сосочков языка (гладкий, блестящий язык), иногда с трещинами. Реже наблюдался глоссит, сопровождавшийся покраснением языка, жжением и болями в языке при приеме пищи. У всех больных имелась органическая ахилия желудка, которая впервые была установлена за 5—20 лет до заболевания аддисон-бирмеровской болезнью, а у 2 больных болезнь Аддисон-Бирмера возникла через 1—2 года после тотальной резекции желудка. Рентгенологическое исследование рельефа слизистой обнаружило у половины больных сглаженность и у одного больного — атрофию складок слизистой; у одной больной был обнаружен полип в антральном отделе желудка. В одном случае нечетко контурировались складки слизистой, имелась бугристость и отсутствовала перистальтика в пилорическом отделе, что вызвало подозрение на наличие *Cg. ventriculi*, который в дальнейшем, однако, не подтвердился.

Печень у всех больных была слегка увеличена, мягкой консистенции. Исследование показателей функционального состояния печени обнаружило у всех больных некоторое нарушение, степень которого соответствовала тяжести заболевания. У 6 (из 18) больных селезенка была слегка увеличена и плотновата. У обследованных нами больных параллелизма между степенью анемического синдрома и проявлением фуникулярного миэлоза не было. У 8 больных фуникулярный миэлоз был выражен умеренно, у 3 — значительно. У одного больного фуникулярный миэлоз предшествовал возникновению анемии. Реакция Вассермана и осадочные реакции у всех больных были отрицательны. Глистной инвазии не было.

Периферическая кровь до лечения витамином B_{12} : исходные цифры гемоглобина у исследованных нами больных колебались в пределах от 15 до 50%, причем у 3 больных гемоглобин был меньше 30%, у 6 — меньше 35%, у 4 — меньше 40%, у 3 — меньше 45% и у 2 — больше 45%. Число эритроцитов колебалось от 630 000 до 2 590 000 в 1 мм^3 , причем у 5 больных было меньше 1 500 000, у 9 — меньше 2 000 000, у 3 — меньше 2 500 000 и у одного — больше 2 500 000 в 1 мм^3 . Цветной показатель был в пределах 0,9—1,2, причем из 18 больных у 11 он был выше 1,0, из них у 5 — больше 1,1. Количество лейкоцитов колебалось в пределах 2 000 — 7 200 в 1 мм^3 , причем у 15 больных была лейкопения (меньше 6 000; из них у 7 — меньше 3 000). РОЭ у всех больных была ускорена и колебалась от 17 до 72 мм в час. Ретикулоцитов было от 1 до 12%, причем у большинства их было меньше 5%. Количество тромбоцитов колебалось от 33 до 74%; из 18 больных у 6 их было меньше

40‰ и у 7 — меньше 60‰, среди тромбоцитов встречался небольшой процент измененных дегенеративных форм. Со стороны красной крови имелся выраженный анизоцитоз, пойкилоцитоз, полихроматофилия, обнаруживались мегалоциты, мегалобласты, эритроциты с тельцами Жолли, кольцами Кэбота, базофильной пунктацией. Эритроцитометрическая кривая Прайс-Джонса по сравнению с нормой была значительно сдвинута вправо и уширена; более 50% эритроцитов имели диаметр больше 8 μ , достигая в отдельных случаях 16,7 μ , соответственно средний диаметр эритроцитов превышал нормальные цифры (7,26 μ), достигая у отдельных больных 8,85 μ . Со стороны белой крови у подавляющего большинства больных, наряду с лейкопенией, имелся сдвиг вправо с появлением полисегментированных нейтрофилов и одновременно сдвиг влево до юных, а у 2 больных — до миелоцитов. У 5 больных отмечался относительный лимфоцитоз. Исследование стернального пунктата, произведенное у 7 больных, подтвердило у них мегалобластический тип кроветворения.

Биохимические исследования крови иногда выявляли снижение общего белка крови за счет гипоальбуминемии. Общий белок крови был в пределах 5,90—8,06 г%, причем у 11 больных он был меньше 7 г%. Содержание альбуминов в крови колебалось от 2,80 до 4,50 г%, при этом у 7 больных было меньше 3 г%, у 8 — меньше 4 г%. В противоположность альбуминам содержание глобулинов в крови было повышено и колебалось в пределах 2,95—4,18 г%, превышая у отдельных больных содержание альбуминов. Альбумино-глобулиновый коэффициент до лечения витамином В₁₂ оказывался сниженным до 0,9—1,65 и у большинства больных не превышал 1,2; только у 3 больных он был выше 1,5. Холестерин крови был в пределах 120—160 мг%. Остаточный азот 20—46 мг%.

Исследование некоторых показателей функционального состояния печени выявило нарушение функции печени, параллельное тяжести течения болезни Аддисон-Бирмера. На нарушение функции печени и параллелизм этого нарушения с тяжестью анемии при болезни Аддисон-Бирмера обращали внимание П. М. Альперин, Н. А. Иванова, М. М. Зархин, А. В. Степанова (1951), а также Г. Х. Довгялло (1954) и др. Помимо гипоальбуминемии, указывающей на нарушение альбуминообразовательной функции печени, нами исследовались и другие показатели функционального состояния печени. Билирубин сыворотки (по ван ден Бергу) у отдельных больных достигал 0,975 мг%. Качественная реакция у 12 больных была слабо положительной, у одного — положительной и у 5 — отрицательной. Реакция на уробилин (по Флорансу) в моче у 10 больных дала плюс (+), у 4 — два плюса (++) и у одного — три плюса (+++). Протромбин плазмы колебался от 60 до 84%. Реакция Таката-Ара была положительной и слабо положитель-

ной у 2 больных. Формоловая проба у всех больных отрицательная. Таким образом, заболевание у обследованных нами больных протекало с типичными клиническими признаками болезни Аддисон-Бирмера и сопровождалось соответствующими биохимическими сдвигами со стороны некоторых показателей крови и нарушением функции печени. У 3 больных был наиболее выражен фуникулярный миэлоз при сравнительно неплохих гематологических показателях, у 15 преобладали гематологические сдвиги, причем из них у 7 проявлений фуникулярного миэлоза не было, а у остальных 8 больных они были выражены умеренно.

По тяжести клинического течения заболевания больные распределялись следующим образом: у 7 больных было тяжелое, у 9 — средней тяжести и у 2 — легкое течение. Лечение витамином B_{12} больных болезнью Аддисон-Бирмера проводилось при соблюдении постельного режима; все больные получали соляную кислоту с пепсином, иногда адонис с бромом. Печень и печеночные препараты больным не давали. Препараты железа присоединяли, когда цветной показатель снижался до верхних границ нормы. Одной больной, поступившей в прекоматозном состоянии, дважды была произведена трансфузия эритроцитной массы в сочетании с камполоновой терапией, а в последующем, в связи с недостаточным улучшением гематологических показателей, камполон был заменен витамином B_{12} , который оказал положительный терапевтический эффект. У другой больной безрезультатное лечение антианемином было заменено витамином B_{12} , оказавшим положительный терапевтический эффект.

Болезнь Аддисон-Бирмера, по современным воззрениям, является эндогенным B_{12} -гиповитаминозом. Применение с лечебной целью витамина B_{12} является заместительной патогенетической терапией. Первоначальная ударная доза витамина B_{12} направлена прежде всего на купирование его недостаточности в организме и потому должна быть достаточной. Последующее введение препарата должно обеспечить нормальный уровень обмена витамина B_{12} в организме. По литературным данным, суточная доза витамина B_{12} , необходимая для нормального гемопоэза, колеблется в пределах 3—6 μ г. Мы проводили лечение больных болезнью Аддисон-Бирмера витамином B_{12} по 15 и 30 μ г внутримышечными инъекциями с различными интервалами между отдельными инъекциями.

Инъекции витамина B_{12} безболезненны. Препарат все больные переносили хорошо; никаких общих или местных побочных явлений (повышение температуры, аллергические явления, инфильтраты и т. д.) он не вызывал. Девяти больным витамин B_{12} вводили по 15 μ г и 9 — по 30 μ г. Инъекции обычно делали с 2—3-дневными интервалами. В среднем в сутки больные получали от 2,5 до 15 μ г, большинство же — от 5 до 10 μ г. Число инъекций витамина B_{12} за период лечения на больного прихо-

дилось от 4 до 16 (в среднем 8). Как показали наши наблюдения, терапевтический эффект при введении витамина B_{12} по 30 μ г очень часто был таким же, как и при введении по 15 μ г. Однако иногда при первоначальной дозе витамина B_{12} в 15 μ г отмечался более замедленный гемопоэтический эффект, чем при первоначальной дозе в 30 μ г. В дальнейшем быстрота и полнота терапевтического эффекта обычно не зависели ни от дозы витамина B_{12} (15 или 30 μ г), ни от пола, возраста, степени анемии, сопутствующих заболеваний — гипертонической болезни, атеросклероза, незаращения боталлова протока.

При одной и той же дозировке и интервалах между инъекциями препарата у одних больных терапевтический эффект был быстрый, у других — средний, у третьих — медленный, что, по-видимому, обусловлено различной реактивностью больных аддисон-бирмеровской болезнью. Клиническая ремиссия с нормализацией периферической крови наступала на 16—67-й день, в среднем на 33-й день от начала лечения витамином B_{12} . Потребное количество витамина B_{12} за весь период лечения, в зависимости от индивидуального состояния больного, колебалось от 60 до 480 μ г, в среднем 174 μ г. Большинство больных получило от 150 до 210 μ г витамина B_{12} .

Клиническая ремиссия с нормализацией периферической крови наступала в случаях заболевания средней тяжести при введении витамина B_{12} по 15 μ г с двухдневными интервалами в течение 26—32 дней (10 инъекций с общим количеством витамина B_{12} на курс лечения 165—180 μ г). При этом нам представляется более рациональным с первоначальной инъекцией вводить 30 μ г витамина B_{12} . Число инъекций, однократная и общая доза препарата могут быть увеличены или уменьшены в зависимости от состояния больного, степени поражения нервной системы и печени. Чем больше выражены неврологические явления и поражение печени, тем больше должна быть разовая и общая доза витамина B_{12} . При отсутствии проявлений фуникулярного миелоза число инъекций может быть уменьшено.

На 2—3-й день после первой инъекции, реже после второй инъекции витамина B_{12} (15—60 μ г) улучшалось самочувствие больных, появлялась бодрость, улучшался аппетит. Отдельные больные отмечали улучшение общего самочувствия через 4—6 часов после первой инъекции. В процессе лечения постепенно исчезали повышенная утомляемость, головокружение, головные боли, неуверенность в походке, пошатывание при ходьбе, мелькание мушек перед глазами, улучшалось субъективно зрение, проходили боли и жжение в языке, постепенно исчезали парестезии и улучшалась чувствительность в верхних и нижних конечностях. Тошнота и поносы прекращались. Температура постепенно становилась нормальной. Желтушность кожных покровов и слизистых исчезала, притом раньше, чем нормализовался состав периферической крови. Проходила отечность подкожной

клетчатки, нормализовалась ускоренная на высоте заболевания внутрикожная проба. Нарастал вес больных (к концу лечения до 6 кг). Уменьшалась болезненность грудины и трубчатых костей при поколачивании.

Одышка и боли в сердце, наблюдавшиеся при незначительном физическом напряжении у большинства больных, прекращались. Тоны сердца к концу лечения становились яснее и громче, систолический шум на верхушке и легочной артерии и шум волчка на шейных сосудах у большинства больных исчезали. Артериальное давление повышалось, а число сердечных сокращений уменьшалось, приближаясь к нормальным цифрам. Электрокардиограмма приближалась к нормальной. На 2-й день после первой инъекции заметно уменьшалось чувство жжения в языке, а на 4—5-й день лечения (часто после второй инъекции) уменьшались явления глоссита и на 5—7-й день на слизистой языка появлялись сосочки, число которых в последующем продолжало увеличиваться. Следовательно, наши наблюдения совпадают с данными других авторов [Конха (Concha E.) и др., 1949], наблюдавших быстрое исчезновение глоссита и быструю регенерацию слизистой языка под воздействием витамина B_{12} . Печень и селезенка уменьшались. Рентгеноскопическое исследование рельефа слизистой желудка констатировало исчезновение отежной инфильтрации пилорического отдела, но складки слизистой оставались сглаженными. Гистаминоустойчивая ахлоргидрия всегда оставалась стойкой.

Со стороны нервной системы под влиянием лечения витамином B_{12} наступало значительное улучшение: у всех больных проходили такие явления парестезии, как ощущение ползания мурашек, онемения, чувство холода, восстанавливалась болевая и температурная чувствительность или снижались границы анестезии, восстанавливалась полностью или значительно улучшалась глубокая чувствительность, притом чаще в пальцах рук, чем ног, координация движений и шаткость походки уменьшались. Сухожильные рефлексы становились более живыми, хотя коленный и ахиллов рефлекс продолжал отсутствовать. Наши наблюдения об эффективности витамина B_{12} при нервных расстройствах, сопутствующих болезни Аддисон-Бирмера, совпадают с наблюдениями Т. А. Чернцовой и М. Б. Эйдиновой (1954), Ангley (Ungley, 1951) и др., а также с выводами Берка, Денни-Брауна (Berk, Denny-Brown, 1948) и др. о том, что при лечении витамином B_{12} неврологические расстройства при пернициозной анемии, возникшие недавно, почти полностью исчезают в короткий срок, в то время как проявления, обусловленные дегенеративными изменениями в задних и боковых столбах спинного мозга, исчезают очень медленно и не полностью.

На 2—4-й день после первой инъекции витамина B_{12} число ретикулоцитов в периферической крови увеличивалось до 13—135% (в среднем до 30%), причем увеличивались рети-

кулоциты на 2-й день после инъекции у 7 больных, на 3-й день — у 6 и на 4-й день — у 6 больных. Отмечалась зависимость между величиной первоначальной дозы витамина B_{12} и сроком начала увеличения числа ретикулоцитов; при первоначальном введении витамина B_{12} 15 μ г число ретикулоцитов начало увеличиваться у большинства больных на 4-й день, а при введении 30 μ г — на 2-й день. В последующее время число ретикулоцитов резко повышалось, достигая максимальных цифр на 6—7-й день. Число ретикулоцитов на вершине ретикулоцитарного криза достигало 75—220%, затем число ретикулоцитов постепенно уменьшалось до нормальных цифр. По динамике роста количества ретикулоцитов в основном выявляются три типа ретикулоцитарных кризов: первый тип характеризуется сравнительно запоздалым началом и постепенным увеличением числа ретикулоцитов, небольшой вершиной криза и очень продолжительным периодом нормализации; второй тип характеризуется ранним началом увеличения числа ретикулоцитов, резким и ранним повышением их числа до вершины криза и быстрым снижением до нормы; третий тип ретикулоцитарного криза имеет промежуточный между первым и вторым типами характер. Вслед за увеличением ретикулоцитов начинает увеличиваться количество эритроцитов и содержание гемоглобина.

У исследованных нами больных число эритроцитов начало увеличиваться после первой инъекции витамина B_{12} на 3—8-й день, причем у 3 больных — на 3-й день, у 5 — на 5-й день, у 3 — на 6-й день и у 7 — на 8-й день. В первые 2 недели с начала увеличения эритроцитов ($2\frac{1}{2}$ —3 недели от начала лечения) темп прироста эритроцитов был более энергичный, в последующее время темп прироста постепенно снижался. В конце лечения количество эритроцитов в периферической крови достигло 3 080 000—4 320 000, причем больше 4 000 000 было у 6 больных, меньше 4 000 000 — у 9, меньше 3 500 000 — у 3 больных. В процессе лечения уменьшалось количество макро- и микроцитов и увеличивалось число нормоцитов. Число эритроцитов с диаметром больше 8 μ к концу лечения уменьшалось до 20%. Эритроцитометрическая кривая Прайс-Джонса перемещалась влево, приближаясь, как и средний диаметр, к норме. В периферической крови к концу лечения исчезали мегалобласты, эритроциты с базофильной зернистостью, кольцами Кэбота и тельцами Жолли, нормобласты, но обнаруживались макроциты.

Последующее амбулаторное лечение витамином B_{12} или печеночным экстрактом и прием железа с аскорбиновой кислотой давали дальнейшее улучшение показателей красной крови (гемоглобин увеличился у многих больных до 68%, а число эритроцитов — до 4 500 000—5 000 000), а также функций печени и неврологического статуса. Содержание гемоглобина начало увеличиваться после первой инъекции витамина B_{12} на 3—9-й день. В первые 2—3 недели по сравнению с последую-

щим периодом лечения темп прироста гемоглобина был более быстрый. При выписке процент содержания гемоглобина был 51—66, причем у 6 больных он оказался больше 60, у 5 больше 55 и у 7 больных — от 51 до 55. Одновременно с увеличением числа эритроцитов и процентного содержания гемоглобина снижался цветной показатель до нормальных цифр. При снижении цветного показателя до верхней границы нормы мы присоединяли лечение препаратами железа.

Одновременно с увеличением числа эритроцитов увеличивалось и число лейкоцитов, достигая к концу 2—4-й недели нормальных цифр. Следовательно, число лейкоцитов достигало нормы раньше, чем число эритроцитов и процентное содержание гемоглобина. В лейкоцитарной формуле восстанавливалось нормальное количество нейтрофилов, исчезали характерные для болезни Аддисон-Бирмера полисегментированные нейтрофилы, уменьшались до нормы молодые формы и исчезал относительный лимфоцитоз. У 3 больных наблюдалось незначительное увеличение числа эозинофилов (до 4—6%). Нарастало в процессе лечения также число тромбоцитов, если они были уменьшены. Следовательно, благоприятное терапевтическое воздействие витамина B_{12} сказывалось на трех ростках костномозгового кроветворения: эритро-, лейко- и мегакариобластическом. РОЭ снижалась у всех больных сравнительно быстро и к концу первой или второй недели (у 12 человек из 18), реже позже (у 6 человек из 18) от начала лечения витамином B_{12} оказывалась нормальной. Исследование костного мозга через 12—24—48 и 72 часа после введения витамина B_{12} обнаруживало прогрессирующее уменьшение количества мегалобластов.

В процессе лечения витамином B_{12} изменились и биохимические показатели крови. Общий белок крови к концу лечения увеличивался и достигал нормальных цифр за счет увеличения альбуминов, при этом одновременно к 8—14-му дню от начала лечения уменьшалось содержание глобулинов в сыворотке. Эта динамика альбуминовых и глобулиновых фракций крови в процессе лечения витамином B_{12} , на наш взгляд, заслуживает особого внимания. Постепенное увеличение альбуминов в процессе лечения больных, страдающих аддисон-бирмеровской болезнью, является результатом улучшения альбуминообразовательной функции печени под воздействием витамина B_{12} . Увеличенное содержание глобулинов в сыворотке больных на высоте болезни и уменьшение их в периоде активного гемопоэза, на наш взгляд, возможно, связано с уменьшением утилизации α_1 - и α_2 -глобулинов при болезни и усиленной утилизацией их в начале лечения витамином B_{12} .

Установлено, что витамин B_{12} находится в сыворотке крови в свободной и связанной форме. Гемопоэтической активностью обладает связанная форма витамина B_{12} [Моллин и Росс (Mollin a. Ross, 1952)].

В последнее время исследованиями Пити, Бид и Ван Луна (Pithey, Beard a. Van Loon, 1954) установлено, что связанная форма витамина B_{12} является комплексом витамина B_{12} и альфа-глобулина сыворотки. Эти литературные предпосылки позволяют нам связать динамику содержания глобулина в сыворотке больных аддисон-бирмеровской болезнью с уровнем утилизации витамина B_{12} в организме. Эти факты с новой точки зрения поднимают вопрос о роли мукопротеина желудка в патогенезе болезни Аддисон-Бирмера и о структуре гемопозина. Соответственно с увеличением альбуминов и уменьшением глобулинов в сыворотке увеличивается к 8—14-му дню альбумино-глобулиновый коэффициент и к концу лечения у большинства он достигает нормы.

Из других биохимических сдвигов под влиянием лечения витамином B_{12} отметим небольшое повышение холестерина и снижение остаточного азота (в пределах физиологических норм), снижение билирубина до нормы с переходом положительной или слабо положительной качественной реакции в отрицательную, исчезновение уробилинурии, повышение содержания протромбина в плазме (от 60—84 до 90—104%). Динамика содержания протромбина, альбуминов, качественной реакции на билирубин в крови и уробилинурии в процессе лечения витамином B_{12} убеждает нас в благоприятном влиянии витамина B_{12} на функциональное состояние печени у больных аддисон-бирмеровской болезнью.

Приведем несколько примеров.

1. Больная Е., 48 лет, с 1948 г. страдает анацидным гастритом.

В 1952 г. стала нарастать слабость, и больная обратилась к врачу. Была диагностирована болезнь Боткина. Больная госпитализирована в инфекционное отделение, откуда переведена с диагнозом болезни Аддисон-Бирмера в терапевтическое отделение. Гемоглобин был 30%. После лечения камполонм и антианемином наступила клиническая ремиссия, гемоглобин повысился до 53% и оставался на этом уровне. В ноябре 1953 г. наступил рецидив болезни. С 26/XI 1953 г. ухудшилось самочувствие, стала беспокоить нарастающая слабость, тошнота, рвота, боли в подложечной области, поносы, сменяющиеся запорами, головные боли, головокружение. 28/XI амбулаторный врач диагностировал пищевую интоксикацию и направил больную в нашу клинику. При осмотре кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледны, с желтушным оттенком. Хорошо развита подкожная жировая клетчатка. Язык со сглаженными сосочками, красный, отмечается чувство жжения в языке во время еды. Болезненность при пальпации в подложечной области. Печень слегка увеличена. Селезенка не пальпируется. Тоны сердца приглушены, систолический шум у верхушки и на легочной артерии. Артериальное давление 130/80. Пульс 102 удара в минуту, ритмичный, полный. Парестезия кожи в пальцах обеих рук. Болевая и температурная чувствительность в области ногтевых и средних фаланг пальцев обеих рук понижена, глубокая чувствительность сохранена, сухожильные рефлексы слегка повышены, температура нормальная.

Как видно из рис. 1, 2 и 3, до лечения витамином B_{12} у больной имела среднюю тяжести гиперхромная анемия, лейкопения, ускоренная РОЭ, уменьшение числа ретикулоцитов и тромбоцитов, относительный лимфоцитоз, эозинофилия, клетки раздражения, анизо- и пойкилоцитоз, эритроциты с тельцами Жолли, базофильной зернистостью. Эритроцитометрическая

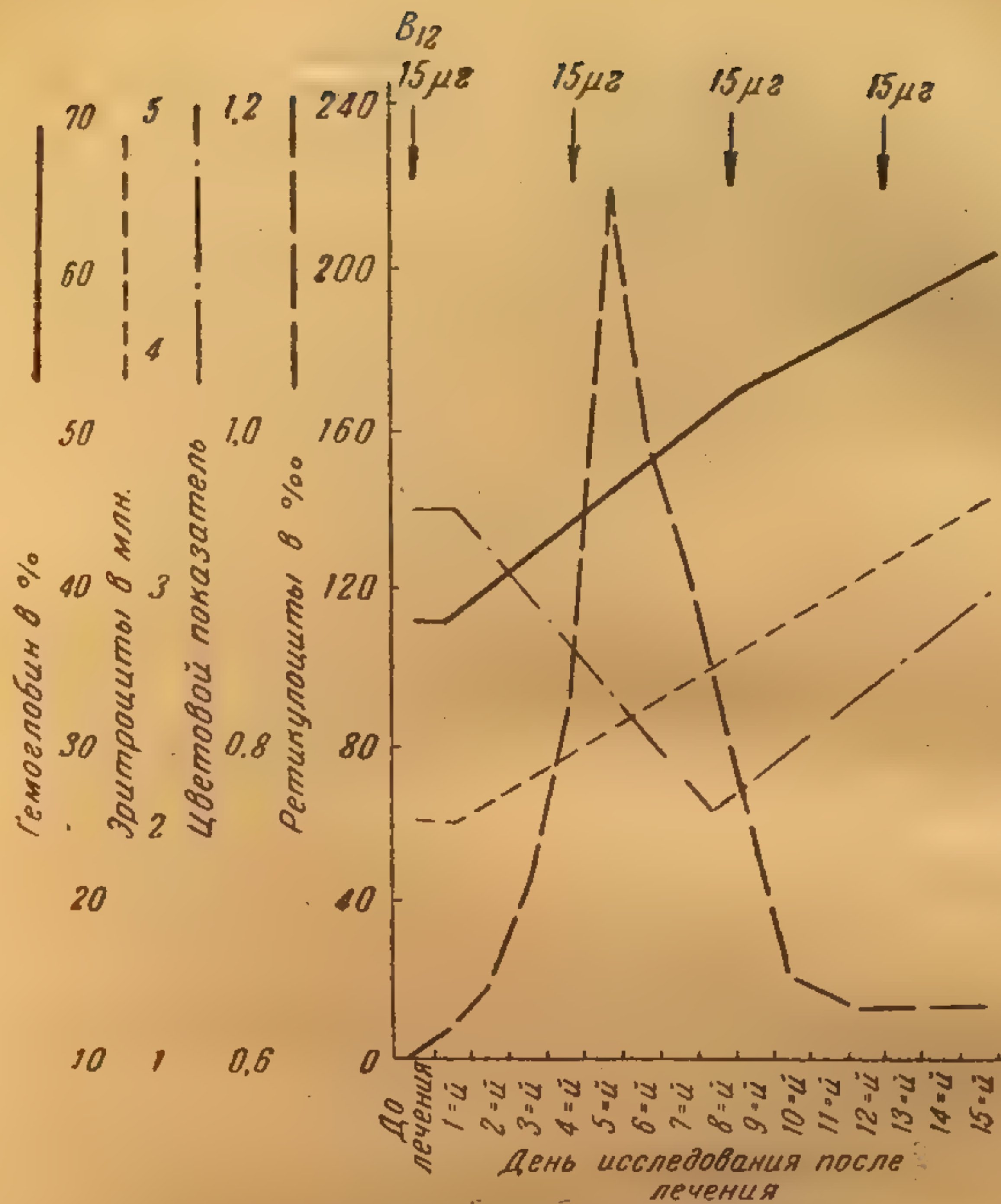


Рис. 1 Динамика изменений красной крови у больной Е. под влиянием лечения витамином В₁₂.

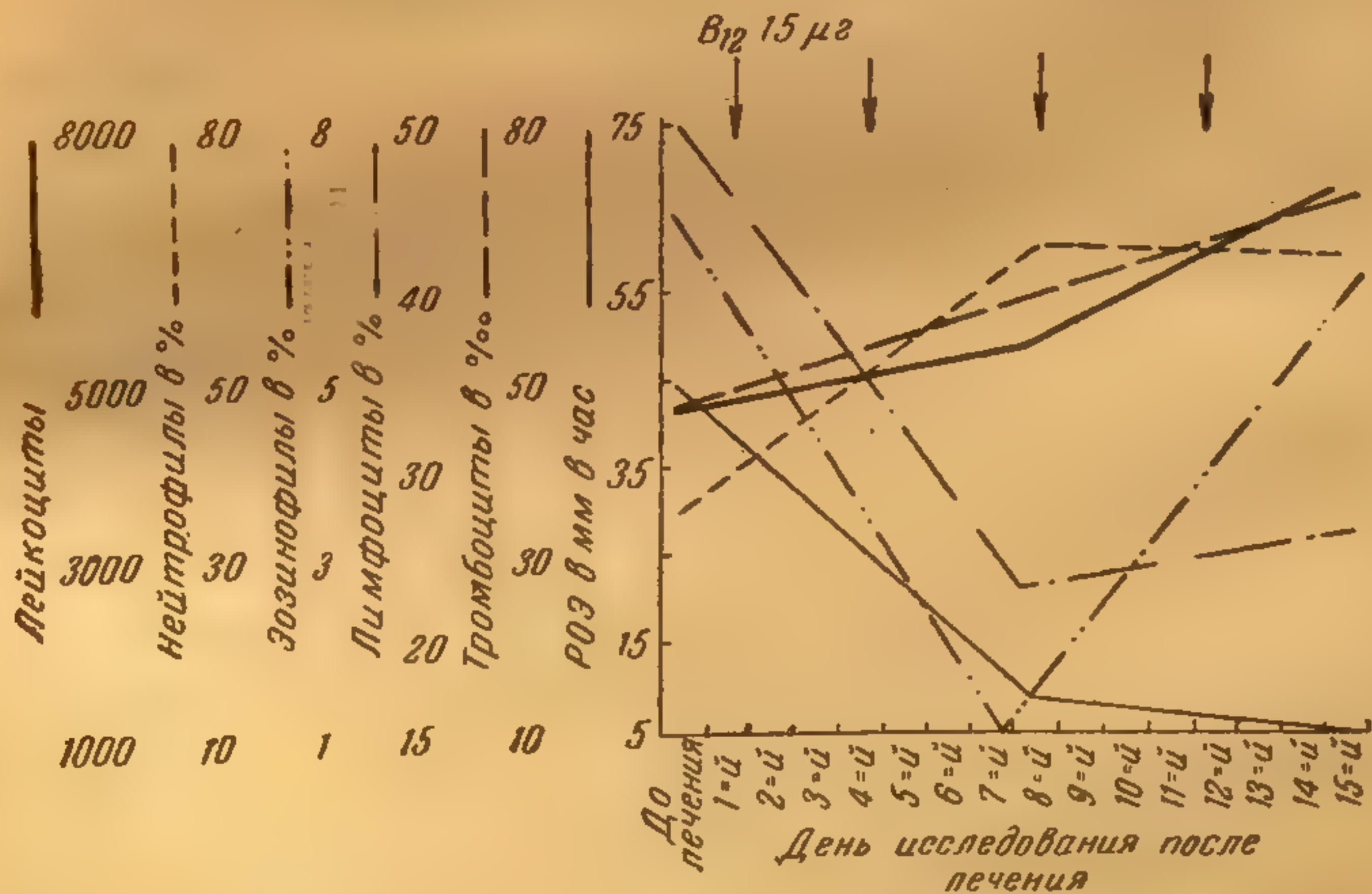


Рис. 2. Динамика изменений белой крови и РОЭ у больной Е. под влиянием лечения витамином В₁₂.

кривая Прайс-Джонса сдвинута вправо и уширена, средний диаметр эритроцитов составлял 8,85 μ . Имеется умеренная гипопротейнемия за счет гипоальбуминемии, гиперглобулинемия, соответственно снижен альбумино-глобулиновый коэффициент, гипопротромбинемия, реакция на уробилин в моче положительная. Холестерин, остаточный азот и билирубин крови не были повышены, реакция непрямая. Реакция Вассермана отрицательная. Глистная инвазия не обнаружена. Органическая ахлоргидрия. Рентгеноскопически небольшое увеличение левого желудочка. Рельеф слизистой желудка атрофичный. На электрокардиограмме снижен интервал ST и низкий зубец T во всех отведениях.

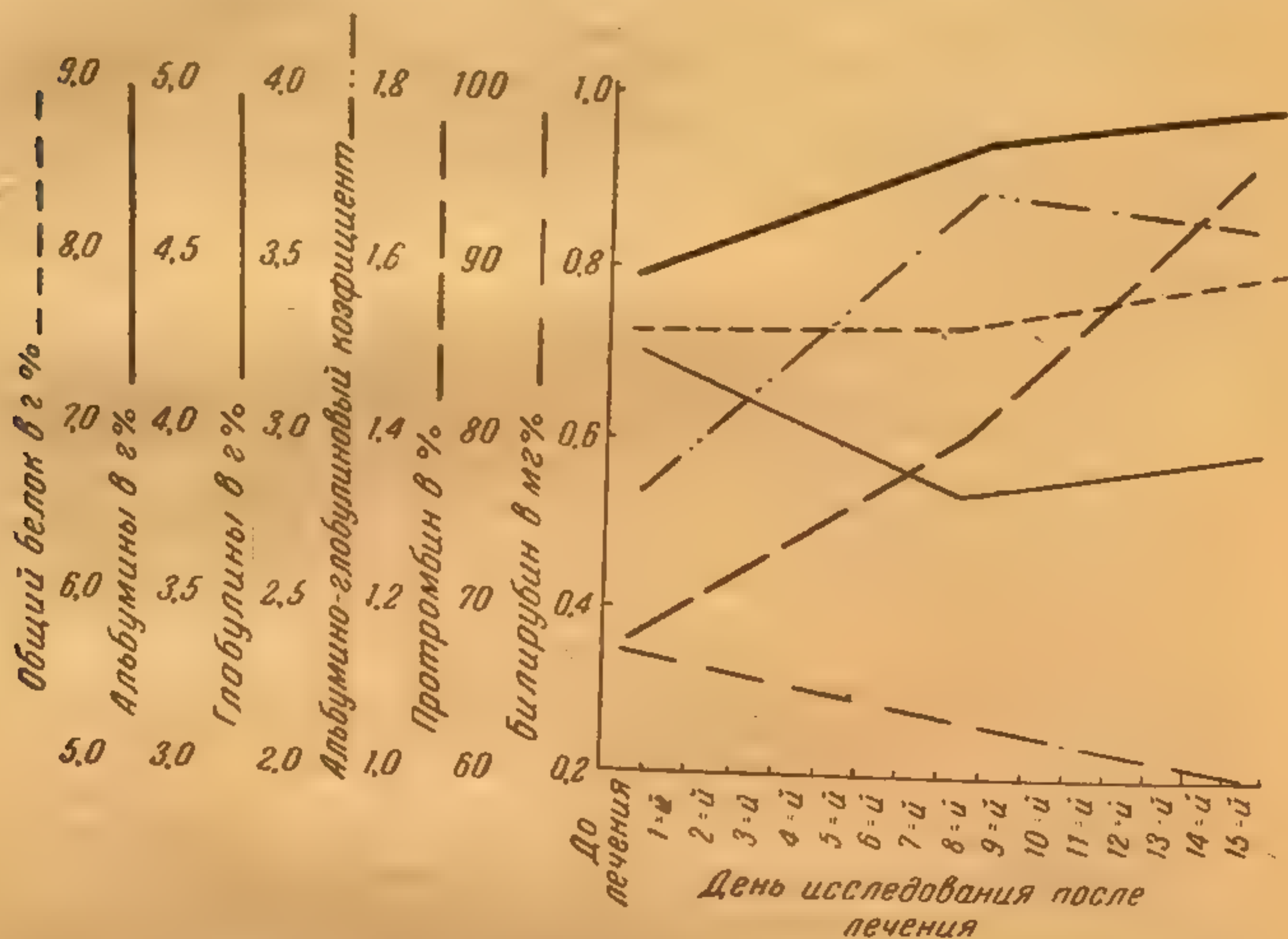


Рис. 3. Динамика биохимических изменений в сыворотке крови у больной Е. под влиянием лечения витамином B₁₂.

Больная получала витамин B₁₂ по 15 μ г, соляную кислоту с пепсином и адонис с бромом. Через 4 часа после первой инъекции витамина B₁₂ (15 μ г) отмечалось улучшение самочувствия, а на следующий день больная стала активнее, прекратились диспептические явления — боли в животе, появился аппетит; гиперемия и жжение в языке уменьшились, а на 5-й день выражены сосочки на языке, нормализовалась слизистая рта. Со 2-го дня начала уменьшаться парестезия и восстанавливаться кожная чувствительность в пальцах рук; к концу лечения кожная чувствительность и сухожильные рефлексы нормализовались. На 3-й день после первой инъекции витамина B₁₂ (15 μ г) стало увеличиваться число ретикулоцитов, которое достигло максимума (220‰) на 6-й день, а затем снизилось постепенно ко дню выписки до 12‰. На 9-й день от начала лечения витамином B₁₂ заметно увеличился процент содержания гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов, снизился цветной показатель и РОЭ до нормы, исчез относительный лимфоцитоз, клетки раздражения, улучшилась морфологическая характеристика элементов красной крови, но оставался выраженный анизоцитоз. Общий белок крови оставался без изменений, но содержание альбуминов увеличилось, а глобулинов несколько уменьшилось. С момента снижения цветного показателя до верхней границы нормы было присоединено лечение железом с аскорбиновой кислотой. Лечение продолжалось 16 дней, и за это время

больная получила 4 инъекции витамина В₁₂; всего 60 мкг. К концу лечения анализ крови: Hb 62%, эр. 3 420 000, лейкоциты 7 200, тромбоциты 72%, а эритроцитометрическая кривая и средний диаметр эритроцитов (7,32 м), как видно, еще полностью не нормализовались. Ахлоргидрия оставалась стойкой. Улучшились функции печени, размеры ее стали нормальными. Тоны сердца ясные, шумы исчезли. Число сердечных сокращений постепенно пришло к норме. Электрокардиограмма нормализовалась.

Приведенный пример показывает быстрый благоприятный терапевтический эффект от небольших доз витамина В₁₂ при болезни Аддисон-Бирмера; при этом улучшается общее состояние больного, гематологические показатели, исчезают недавно возникшие легкие проявления фуникулярного миелоза и улучшается функция печени.

2. Больная О., 67 лет, с 1947 г. страдает болезнью Аддисон-Бирмера. Рецидивы болезни возникали через каждые 6 месяцев и купировались под влиянием камполона и печеночного экстракта. Последний (13-й) рецидив болезни возник в мае 1954 г.: постепенно нарастала общая слабость, появились головокружения, головные боли, шаткость походки, онемение в конечностях, летание мушек перед глазами, кратковременные потери зрения, боли в сердце, ухудшение аппетита, гемоглобин снизился до 30% и 17/VI 1954 г. больная поступила в нашу клинику в состоянии средней тяжести. Температура субфебрильная. Кожные покровы и видимые слизистые бледны, с желтушным оттенком. Подкожножировой слой удовлетворительно развит. Отмечается болезненность при поколачивании по груди и трубчатым костям. Грудная клетка цилиндрической формы, перкуторный звук с коробочным оттенком, дыхание ослабленное. Границы сердца равномерно расширены. Тоны сердца приглушены, систолический шум на верхушке и на аорте. Артериальное давление 110/50. Пульс 92 удара в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения, мягковат. Язык со сглаженными сосочками. Живот мягкий, незначительная болезненность по ходу толстого кишечника. Склонность к запорам. Печень и селезенка увеличены, пальпируются у края реберной дуги. Сознание ясное, понижение кожной чувствительности в верхних конечностях до уровня лучезапястного и в нижних конечностях до уровня голеностопного суставов. Глубокая чувствительность понижена в пальцах кистей и стоп. Сухожильные рефлексы слегка повышены, D>S.

Рентгеноскопия грудной клетки и желудка: эмфизема легких, сердце аортальной формы, умеренно увеличены оба желудочка, аорта развернута, желудок нормотоничен, слизистая прослеживается на всем протяжении желудка, складки утончены. Исследование желудочного сока выявило гистаминоустойчивую ахлоргидрию. На электрокардиограмме снижен вольтаж, слегка удлинен интервал PQ, снижен интервал ST и зубец T во всех отведениях. Реакция Вассермана отрицательная. В периферической крови гиперхромная анемия, лейкопения, ускоренная РОЭ, относительный лимфоцитоз, клетки раздражения, макроанизоцитоз, средний диаметр эритроцитов 8,94 м, пойкилоцитоз, полисегментация нейтрофилов, эритроциты с тельцами Жолли. Исследование стернального пунктата подтвердило мегалобластический тип кроветворения. Исследование биохимических показателей крови выявило гипопротейнемию за счет гипоальбуминемии, гиперглобулинемию, гипопротромбинемию, низкие цифры альбумино-глобулинового коэффициента и нормальные цифры холестерина, остаточного азота и билирубина.

Больная находилась на лечении 28 дней. За это время получила 7 внутримышечных инъекций витамина В₁₂ по 30 мкг с двухдневными интервалами; всего 195 мкг препарата. На 16-й день лечения витамином В₁₂ присоединено восстановленное железо с аскорбиновой кислотой. В комплексе с указанным лечением больная О., как и все остальные больные, получала диету, адонис

с бромом, соляную кислоту с пепсином и соблюдала вначале постельный режим, а в период реконвалесценции занималась лечебной физкультурой. На 2-й день после первой инъекции витамина B_{12} начало улучшаться самочувствие больной, улучшился аппетит. На 4-й день уменьшилось число сердечных сокращений—с 96 до 72 в минуту, продолжало улучшаться общее состояние. На 6-й день, после 2-й инъекции витамина B_{12} , больная стала бодрее, появились сосочки на языке, начала снижаться гиперестезия кожи. Тенденция к нормализации проявилась со стороны артериального давления и сухожильных рефлексов, стала восстанавливаться глубокая чувствитель-

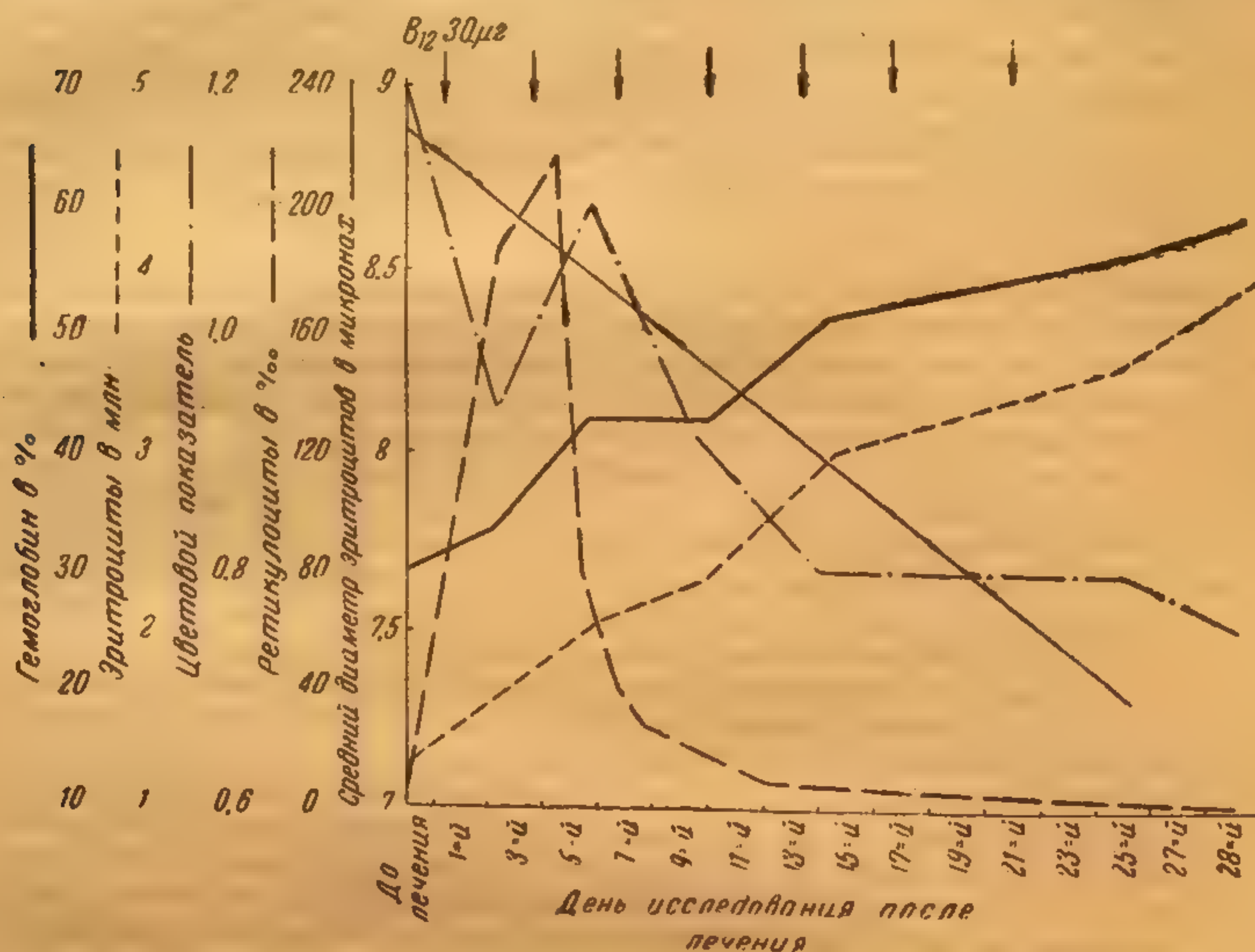


Рис. 4. Динамика изменений красной крови у больной О. под влиянием лечения витамином B_{12} .

ность. На 8-й день лечения, после 3-й инъекции витамина B_{12} , температура снизилась до нормы, значительно уменьшилась желтушность кожных покровов и слизистых. На 11-й день, после 4-й инъекции витамина B_{12} , перестали пальпироваться печень и селезенка. Постепенно к концу лечения нормализовалась кожная чувствительность, пониженной осталась глубокая чувствительность в ногтевых и средних фалангах стоп и ногтевых фаланг кистей. Нормализовалась походка и сухожильные рефлексy, прекратились головокружения, головные боли, летание мушек перед глазами и боли в сердце. Тоны сердца стали яснее, систолический шум на верхушке сердца стал более нежным. На электрокардиограмме интервал ST поднялся до изоэлектрической линии, зубец T стал выше исходного. Ахлоргидрия оставалась стойкой.

Как видно из рис. 4 и 5, на 2-й день после инъекции витамина B_{12} число ретикулоцитов резко увеличилось и достигло на 5-й день максимума и затем сравнительно быстро (в течение 7 дней) снизилось до исходных цифр. На 3-й день после инъекции препарата начало повышаться число эритроцитов, процент содержания гемоглобина, стал снижаться цветной показатель. Одновременно начал уменьшаться макроанизоцитоз, пойкилоцитоз, полихроматофилия и т. д. На 5-й день, после второй инъекции витамина B_{12} , исчез относительный лимфоцитоз, увеличилось число нейтрофилов. На

8-й день начала снижаться РОЭ и к концу лечения достигла нормы. Число лейкоцитов увеличилось до нормы. На 13-й день лечения цветной показатель снизился до верхней границы нормы; в это время было присоединено лечение железом с аскорбиновой кислотой. К концу лечения количественная и морфологическая картина красной и белой крови стала нормальной. Число тромбоцитов оставалось нормальным. На 10-й день лечения витамином В₁₂ увеличилось количество альбуминов и уменьшилось коли-

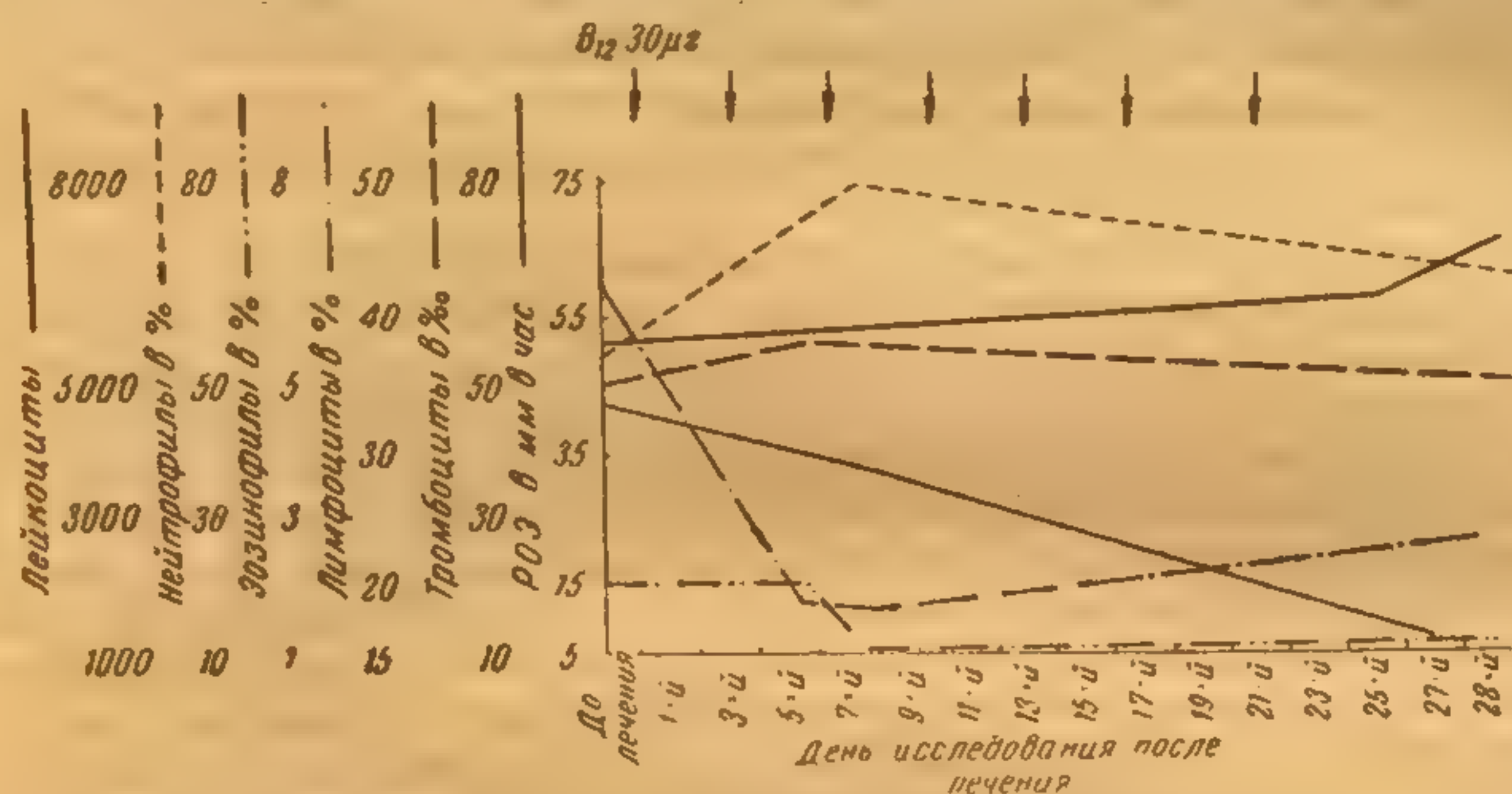


Рис. 5. Динамика изменений белой крови и РОЭ у больной О. под влиянием лечения витамином В₁₂.

чество глобулинов, вследствие чего альбумино-глобулиновый коэффициент повысился, а общий белок остался в пределах исходных цифр. К концу лечения увеличился общий белок сыворотки преимущественно за счет увеличения альбуминов, увеличился протромбин до нормы, содержание холестерина повысилось, а остаточного азота уменьшилось.

Приведем динамику некоторых биохимических показателей крови и функций печени у больной О. при лечении витамином В₁₂.

Показатели	До лечения	На 10-й день лечения	В конце лечения
Общий белок в г% . . .	6,98	6,91	7,45
Альбумины в г% . . .	3,83	4,01	4,34
Глобулины в г% . . .	3,15	2,90	2,98
Альбумино-глобулиновый коэффициент . .	1,2	1,6	1,45
Протромбин в % . . .	69	76	94
Реакция Таката-Ара .	Отрицательная	—	Отрицательная
Формоловая проба . .	То же	—	—
Билирубин в мг% . . .	0,45	—	0,30
Реакция на билирубин	Непрямая	—	Непрямая
Холестерин в мг% . .	140	—	160
Остаточный азот в мг%	38	—	28
Уробилин в моче . . .	+	+	—

Приведенный пример иллюстрирует положительный терапевтический эффект витамина В₁₂ на клиническое течение болезни Аддисон-Бирмера, в том числе и на проявления фунику-

лярного миеоза, а также на функции печени, некоторые биохимические показатели крови и гематологическую картину у больной со средней тяжестью течения болезни Аддисон-Бирмера. Витамин В₁₂ оказывает положительный терапевтический эффект и при тяжелом течении болезни Аддисон-Бирмера.

3. Больная В., 40 лет, страдает болезнью Аддисон-Бирмера с 1951 г. Поступила в клинику по поводу 4-го рецидива болезни в тяжелом состоянии, резко истощенная, с выраженной клинической картиной заболевания: субфебрильная температура, глоссит, гистаминоустойчивая ахлоргидрия, увеличение печени и селезенки, тахикардия, гипотония. Болевая и температурная чувствительность понижена в обеих кистях до лучезапястного сустава и в нижних конечностях до голеностопного сустава. Глубокая чувствительность понижена в концевых и средних фалангах кистей и стоп. Язык несколько отклоняется вправо. При выполнении пальце-носовой пробы больная промахивается. Гемоглобин 26%, число эритроцитов 1 260 000, цветной показатель 1,0. Анемия носила макроцитарный характер (средний диаметр эритроцитов 7,85 μ); в крови встречались мегалоциты, были выражены другие качественные изменения, характерные для болезни Аддисон-Бирмера, отмечались ретикулоцитопения, лейкопения и тромбоцитопения. Из биохимических сдвигов имела место билирубинемия (качественная реакция слабо положительная), гипоальбуминемия и гиперглобулинемия (альбумино-глобулиновый коэффициент ниже единицы), гипопротромбинемия, уробилинурия.

Лечение витамином В₁₂ проводилось по 15 μ г, было произведено 9 инъекций (первые 3—с четырехдневными, последующие 6—с двухдневными интервалами); всего больная получила 135 μ г препарата. На 3-й день после первой инъекции витамина В₁₂ (15 μ г) самочувствие больной начало улучшаться, нормализовался сон, улучшился аппетит, уменьшились жжение и боли в языке и парестезия. На 7-й день, т. е. после второй инъекции (30 μ г) витамина В₁₂, жжение и боли в языке прекратились, прошла гиперемия и появились сосочки на языке. На 10-й день прекратились парестезии в конечностях и лице, исчезло ощущение летания мушек перед глазами, нормализовалась пальце-носовая проба. Тоны сердца стали яснее, начал урежаться пульс и постепенно к концу лечения снизился до нормы.

На 11-й день, после 3-й инъекции витамина В₁₂ (45 μ г), печень и селезенка начали уменьшаться и на 13-й день перестали пальпироваться. В последующее время состояние больной постепенно улучшалось, исчезла желтушность кожных покровов и видимых слизистых. К концу лечения температура стала нормальной, больная прибавила в весе 6 кг, систолический шум исчез, тоны сердца стали ясными. Кожная и глубокая чувствительность осталась пониженной в ногтевых фалангах стоп и кистей. Через 48 часов после первой инъекции витамина В₁₂ в стерильном пунктате значительно уменьшилось содержание мегалобластов. На 4-й день после первой инъекции витамина В₁₂ начало увеличиваться число ретикулоцитов, которое достигло на 9-й день максимума и затем постепенно стало уменьшаться. На 5-й день начало увеличиваться число эритроцитов и процент содержания гемоглобина; одновременно стал снижаться цветной показатель. На 7-й день РОЭ уменьшилась, увеличилось число гранулоцитов, исчез относительный лимфоцитоз. На 10-й день начало увеличиваться число лейкоцитов, а затем и тромбоцитов. К концу лечения витамином В₁₂ (на 39-й день) показатели красной и белой крови значительно улучшились и составляли: Нв 51%, эритроциты 3 970 000, цветной показатель 0,65, лейкоциты 6 400; РОЭ 12 мм в час, ретикулоциты 5%, тромбоциты 70%, анизоцитоз; резко уменьшилось число макроцитов; эритроцитометрическая кривая передвинулась влево, ее основание сузилось, приблизившись к норме, соответственно уменьшился и средний диаметр эритроцитов, но число макроцитов осталось еще больше нормы. На 11-й день лечения витамином В₁₂ содержание билирубина в сыворотке снизилось до нормы, реакция стала непрямой,

уменьшилось
нов и протро
а содержа
Привед
певтически
Аддисон-Б
рактеризуе
тологичес
ния, боль
средней тя
После
желудка,
чаловский
цин и Е. А
сеев, 1954
ницииозной
лудка по
фектом пр
Больно
лудка. Спус
мера, котор
наступил в
ническая ка
гическое и
не выявило
лобластов.
анемин по
растала ан
было реше
ная получи
лами; всег
ной, и за с
средних де
число эри
6 800, норм
лась РОЭ
лась лейко
диаметр э
улучшили
с 2,95 до 4
тромбин —
Этот
витами
тотальн
антиане
мина В
мера ил
Боль
ской карт
системы
ного бес
пальцах
7 Багдаса

уменьшилось содержание глобулинов и увеличилось содержание альбуминов и протромбина, которые продолжали увеличиваться до конца лечения, а содержание глобулинов уменьшаться.

Приведенный пример иллюстрирует положительный терапевтический эффект витамина B_{12} при тяжелом течении болезни Аддисон-Бирмера. Течение заболевания у данной больной характеризуется сравнительно медленным восстановлением гематологических показателей и низкими их цифрами в конце лечения, большей продолжительностью лечения, чем при легком и средней тяжести течении болезни Аддисон-Бирмера.

После гастрэктомии, иногда после субтотальной резекции желудка, развивается анемия пернициозного типа (М. П. Кончаловский, 1911; Х. Х. Владос, А. А. Багдасаров, М. С. Дульцин и Е. А. Бондаренко, 1936; А. И. Гольдберг, 1952; Г. А. Алексеев, 1954, и др.). Приведем наблюдавшийся нами случай пернициозной анемии, развившейся после тотальной резекции желудка по поводу рака, с благоприятным терапевтическим эффектом при лечении витамином B_{12} .

Больной Е., 57 лет, в марте 1947 г. произведена тотальная резекция желудка. Спустя 2 года после операции (1949) возникла болезнь Аддисон-Бирмера, которая ежегодно рецидивировала. Последний рецидив болезни (6-й) наступил в октябре 1954 г. При поступлении в клинику была типичная клиническая картина болезни Аддисон-Бирмера средней тяжести. Рентгенологическое и клиническое исследование рецидива бластоматозного процесса не выявило. В стернальном пунктате большое процентное содержание мегалобластов. В клинике больная в течение первых двух недель получала антианемин по 1 мл ежедневно, однако состояние продолжало ухудшаться: нарастала анемия, лейкопения, еще больше ускорилась РОЭ. В связи с этим было решено отменить антианемин и применить витамин B_{12} . За 24 дня больная получила 7 инъекций витамина B_{12} по 30 μ г с двухдневными интервалами; всего 195 μ г витамина B_{12} . Наметилось улучшение в состоянии больной, и за сравнительно непродолжительный срок (22 дня) под воздействием средних доз витамина B_{12} увеличилось содержание гемоглобина с 43 до 57%, число эритроцитов — от 2 350 000 до 3 530 000 и лейкоцитов — с 3 300 до 6 800, нормализовался цветной показатель (снизился с 1,0 до 0,74), снизилась РОЭ, увеличилось число тромбоцитов от 70 до 126%, нормализовалась лейкоцитарная формула и морфологическая картина красной крови, диаметр эритроцитов приблизился к норме (уменьшился с 8,4 до 7,32 μ), улучшились некоторые показатели функции печени (увеличились альбумины с 2,95 до 4,09 г%, альбумино-глобулиновый коэффициент — с 1,0 до 1,67, протромбин — с 84 до 100%, исчезла уробилинурия).

Этот пример иллюстрирует терапевтическую эффективность витамина B_{12} при болезни Аддисон-Бирмера, возникшей после тотальной резекции желудка, а также преимущество его перед антианемином. Благоприятное терапевтическое действие витамина B_{12} на фуникулярный миелоз при болезни Аддисон-Бирмера иллюстрирует следующий пример.

Больной Л., 56 лет, 21/XI 1953 г. поступил в нашу клинику с клинической картиной болезни Аддисон-Бирмера и с глубоким поражением нервной системы (фуникулярный миелоз). Последнее проявилось в том, что больного беспокоили: головокружение, онемение и чувство покалывания в пальцах рук, шаткость в походке, боли в ногах и спине. Объективно: язык

отклоняется вправо, сухожильные рефлексы повышены, с расширенной зоной. Ахиллов рефлекс отсутствует. Нарушена походка. Резко выраженная атаксия — неустойчивость в позе Ромберга. Глубокая чувствительность понижена на руках до лучезапястного сустава, на ногах — до голеностопного сустава. Болевая чувствительность резко снижена на руках до локтевого сустава, на ногах и нижней половине тела — до уровня пупка. Нарушена координация движений — заметное промахивание при пяточно-коленной и пальце-носовой пробе.

Рентгенологически: складки слизистой атрофичны. Определялся большой с бугристой поверхностью дефект заполнения в антральном отделе желудка, последний сужен, не перистальтирует. Заключение: Сг. ventriculi.

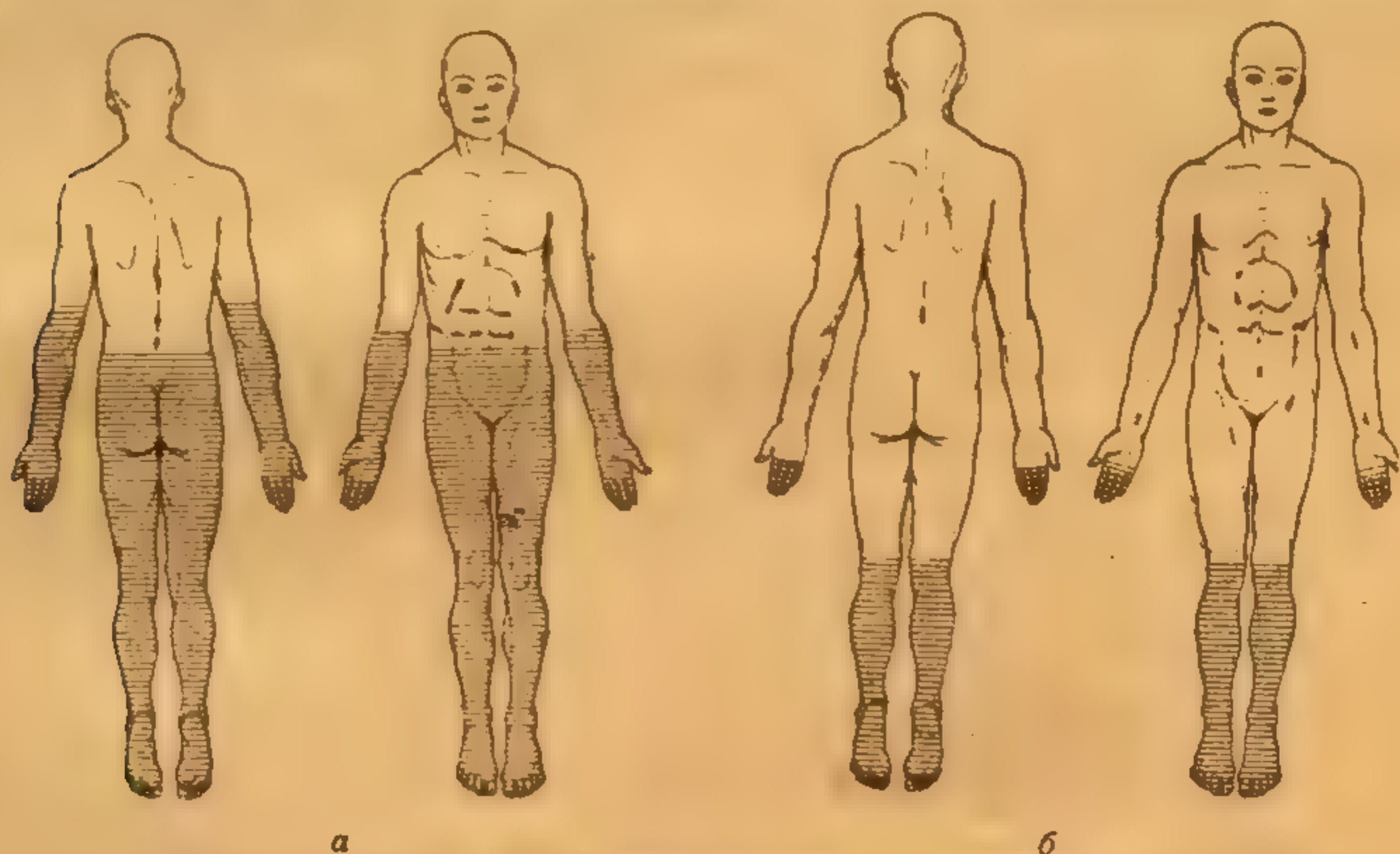


Рис. 6. Нормализация кожной чувствительности у больного Л. под влиянием лечения витамином B_{12} .

Исследование желудочного сока выявило органическую ахилию. Реакция Вассермана отрицательная. Исследование крови: Hb 50%, эр. 2 650 000, цветной показатель 0,96, л. 4 200, РОЭ 17 мм в час, ретикулоциты 4%, тромбоциты 60%, лейкоцитарная формула без особенностей, анизоцитоз, умеренный макроцитоз (средний диаметр эритроцитов 7,44 μ). У больного имелась также умеренная гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, замедленная прямая реакция на билирубин, легкая уробилинурия. Реакция Така-та-Ара и формоловая проба отрицательные. Больной получил 4 инъекции витамина B_{12} по 15 μ г препарата с 6-дневными интервалами; всего 60 μ г. На следующий день после первой инъекции 15 μ г витамина B_{12} улучшилось общее самочувствие, аппетит и сон. На 8-й день верхняя граница сниженной болевой чувствительности опустилась на 3 см ниже уровня пупка, появились сосочки на языке. На 13-й день отмечалось улучшение глубокой чувствительности в лучезапястном и голеностопном суставах и снизилась граница понижения болевой чувствительности до уровня паховой складки. С 14-го дня (т. е. после 3-й инъекции препарата) начала улучшаться походка. На 22-й день рентгеноскопически обнаружить дефекта заполнения в антральном отделе не удалось, рельеф слизистой сглажен, перистальтика средней глубины.

К концу лечения постепенно прошли головные боли, головокружение и парестезия, походка стала уверенней, улучшилась устойчивость в позе Ромберга и координация движений. Глубокая чувствительность восстановилась до основных фаланг пальцев рук и стоп. Болевая и температурная чувствительность восстановилась до уровня коленного сустава, а на ру-

ках — до основных фаланг кистей (рис. 6). Не полностью нормализовались сухожильные рефлексy, не восстановился ахиллов рефлекс и осталось отклонение языка вправо. Больной прибавил в весе около 5 кг. Температура нормализовалась. Улучшились показатели крови: гемоглобин повысился от 50 до 64%, эритроциты с 2 650 000 до 4 220 000, цветной показатель снизился с 0,96 до 0,76. Эритроцитометрическая кривая и средний диаметр эритроцитов почти нормализовались. Улучшились биохимические показатели крови и некоторые показатели функционального состояния печени; увеличился общий белок сыворотки крови (от 7,012 до 7,85 г%) за счет альбуминов, соответственно увеличился альбумино-глобулиновый коэффициент (от 1,1 до 1,5), увеличилось содержание протромбина в плазме (от 78 до 89%), снизился билирубин в сыворотке крови, реакция стала непрямой.

Приведенный пример иллюстрирует значительный терапевтический эффект витамина B_{12} при фуникулярном миелозе, развитие которого предшествовало анемическому синдрому. Обращает на себя внимание исчезновение под влиянием витамина B_{12} стойкой отечной инфильтрации слизистой пилорического отдела желудка, симулирующей картину дефекта наполнения. Это нам позволяет рекомендовать в подобных случаях для уточнения диагноза между неоплазмой желудка и отеком его слизистой при болезни Аддисон-Бирмера применять лечение витамином B_{12} в течение 2—3 недель с последующей рентгеноскопией желудка.

В качестве примера, подтверждающего преимущество витамина B_{12} перед камполоном, приведем больную К.

Больная К., 73 лет, доставлена в клинику в прекоматозном состоянии с желтушными кожными покровами и видимыми слизистыми. Анасарка, асцит, одышка в покое. Исследование крови: Hb 15%, эр. 630 000, цветной показатель 1,2, л. 7 300; РОЭ 45 мм в час, ретикулоциты 9%, тромбоциты 32%; анизоцитоз, пойкилоцитоз, нормобласты, мегалоциты, эритроциты с тельцами Жолли, с базофильной пунктацией, гиперсегментированные нейтрофилы. Число макроцитов достигает 51%, средний диаметр эритроцитов 8,54 μ .

Больная получила в первый день 8 мл камполонa. На 2-й и 4-й день лечения произведена трансфузия эритроцитарной массы по 250 мл. Со 2-го дня лечения больная получала ежедневно по 4—2 мл камполонa; всего за 49 инъекций—83 мл препарата, при этом к 16-му дню гемоглобин увеличился до 38%, число эритроцитов — до 2 900 000, цветной показатель снизился от 1,2 до 0,86.

В дальнейшем, до 35-го дня лечения, показатели красной крови не повышались. В связи с этим был отменен камполон, и с 39-го дня начато лечение витамином B_{12} по 30 μ г с двухдневными интервалами. Всего больная получила за 12 инъекций 360 μ г препарата. Через 5 дней (44-й день лечения) после первой инъекции витамина B_{12} гематологические показатели начали улучшаться, и к 37-му дню от начала лечения витамином B_{12} (75-й день лечения в клинике) гемоглобин достиг 55%, эритроциты 4 320 000, цветной показатель 0,76; РОЭ 13 мм в час, средний диаметр эритроцитов 7,32 μ ; улучшились биохимические показатели крови, в том числе показатели функционального состояния печени, исчезли клинические проявления болезненного процесса.

Все больные после выписки продолжают оставаться под нашим наблюдением. В течение первого месяца после выписки больные получали инъекции витамина B_{12} по 15 μ г с двухне-

дельными перерывами или ежедневно печеночный экстракт и железо с аскорбиновой кислотой. Это приводило к дальнейшему увеличению гемоглобина (на 8—17%) и числа эритроцитов (на 1 000 000—2 000 000). Семь больных продолжают получать в качестве поддерживающей дозы по 15 μ г витамина В₁₂ один раз в месяц. За 1½ года ни у одного больного не было рецидива болезни.

У всех больных сохраняется хорошее самочувствие и работоспособность. Явления фуникулярного миэлоза продолжают уменьшаться или во всяком случае не прогрессируют. Восемь больных не получают поддерживающей дозы витамина В₁₂ около года и более, и ни у кого из них рецидива болезни не наступило.

Это подтверждает мнение Ангеля (Ungley, 1951) о том, что после лечения витамином В₁₂ больных, страдающих болезнью Аддисон-Бирмера, рецидив болезни может не возникнуть в течение года и более.

Витамин В₁₂ применялся нами и для лечения больных с поздним хлорозом и симптоматической хлоранемией, хроническим миэлозом, подострым ретикулезом и гипопластической анемией.

Лечение у этих больных проводилось так же, как и у больных аддисон-бирмеровской болезнью, по 15—30 μ г с двухдневными интервалами, в среднем 15 инъекций, при этом больные получали до 450 μ г витамина В₁₂. У 2 больных с подострым миэлозом витамин В₁₂ вводили по 210 μ г через день; всего до 1 050 μ г препарата на больного. У всех этих больных отмечалось незначительное улучшение самочувствия; гематологического же эффекта не наблюдалось. У одной больной с билиарным циррозом печени мы отмечали улучшение функции печени и гематологических показателей. Улучшение функции печени имело место и у больных с хлорозом и симптоматической хлоранемией.

В ы в о д ы

1. Витамин В₁₂ обладает высокой терапевтической эффективностью при болезни Аддисон-Бирмера и не оказывает заметного действия при железодефицитных анемиях, хроническом и подостром миэлозе, в том числе и подостром ретикулезе, а также при апластической анемии.

2. При внутримышечном введении витамина В₁₂ при болезни Аддисон-Бирмера быстро наступает ретикулоцитарный криз и улучшаются показатели красной и белой крови. Мегалобластический тип кроветворения переходит в нормобластический.

3. Витамин В₁₂ благоприятно воздействует на явления фуникулярного миэлоза, причем степень эффективности препарата зависит от глубины поражения нервной системы.

4. Витамин В₁₂ благоприятно влияет на функцию печени, в частности, белковообразовательную и пигментную. Это позволяет рекомендовать применять витамин В₁₂ в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся нарушением печеночной функции.

5. По своей терапевтической активности в отношении как кроветворной функции, так и неврологических нарушений витамин В₁₂ превосходит другие печеночные препараты, в частности, камполон и антианемин. Его преимуществом является также возможность более редкого введения (через 2 дня на 3-й).

6. Витамин В₁₂ переносится больными хорошо, не вызывает каких-либо местных или общих побочных явлений, инъекции его безболезненны.

БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АДДИСОН-БИРМЕРА ВИТАМИНОМ В₁₂

Н. А. Макарова

Из факультетской терапевтической клиники (дир. — действительный член АМН СССР проф. В. Н. Виноградов) I Московского ордена Ленина медицинского института

Со времени первоначального описания злокачественного малокровия Аддисоном (1849) прошло больше 100 лет. В последующем, в 1868 г., это заболевание более подробно было описано Бирмером. Однако с тех пор не было найдено эффективных средств для лечения этой болезни, характеризующейся злокачественным течением с нарушением функций желудочно-кишечного тракта, кроветворения, центральной и периферической нервной системы. Только после того, как в 1926 г. Майнот и Мерфи с успехом применили сырую печень для лечения больных, страдающих болезнью Аддисон-Бирмера, в терапии этого заболевания были достигнуты большие успехи.

С этого времени клиника получила в свое распоряжение ряд весьма эффективных органопрепаратов (сырая печень, печеночный экстракт, камполон, пилорин, антианемин и др.), существенно изменивших течение и прогноз этого заболевания. Положительным результатам лечения болезни Аддисон-Бирмера различного рода органопрепаратами было посвящено большое количество как отечественной, так и иностранной литературы (Майнот, Мерфи, Уиппл, Г. А. Алексеев, Х. Х. Владос, М. С. Дульцин, А. А. Лаптев, О. Б. Макаревич, М. И. Певзнер и др.).

Несмотря на успешное применение препаратов печени для лечения этого заболевания, химическая природа их антианемического начала и механизм действия длительное время оставались неизвестными. Успешное применение органопрепаратов явилось огромным шагом вперед в лечении злокачественного малокровия, а также значительным стимулом к дальнейшему распознаванию их антианемического свойства и изучению этиологии и патогенеза болезни Аддисон-Бирмера.

Поиски действующего антианемического начала дали свои положительные результаты. В 1948 г. Смит и Рикс выделили из печени витамин B_{12} , который оказался высокоактивным веществом, оказывающим исключительно хорошее терапевтическое действие при болезни Аддисон-Бирмера. В настоящее время сырьем для получения витамина служат продукты ферментации *Streptomyces griseus* и некоторых других микроорганизмов. Аналогичный витамин получен и в нашей стране.

Как упомянуто выше, витамин B_{12} является высокоактивным веществом, которое при парэнтеральном введении в ничтожно малых дозах (в микрограммах) дает исключительно благоприятный терапевтический эффект при болезни Аддисон-Бирмера.

О высокой эффективности витамина B_{12} при лечении болезни Аддисон-Бирмера сообщали работники различных лечебных и научно-исследовательских учреждений на научной сессии по вопросам гематологии и переливания крови в мае 1954 г., а также на предшествующих заседаниях гематологической секции Московского терапевтического общества (В. Н. Букин, А. А. Багдасаров, Т. А. Черникова и М. Б. Эйдинова, С. И. Шерман, Н. С. Поверго, В. А. Фрейдзон, М. С. Дульцин, Г. А. Алексеев, Д. А. Левина и др.).

Зарубежные авторы (Стюарт, Финч, Ледерер и Прензи, Спайз, Суарец и др.) также указывают на значительную эффективность витамина B_{12} при этом заболевании. Наряду с этим, они отмечают липотропное, антитиреотоксическое, диуретическое действие витамина B_{12} , его стимулирующее влияние на синтез белков, его эффективность при неврологических заболеваниях.

Для лечения больных, страдающих болезнью Аддисон-Бирмера, в нашей клинике витамин B_{12} применяется с мая 1953 г. Мы пользуемся препаратом витамина B_{12} , полученным в Институте биохимии имени акад. Баха проф. В. Н. Букиным и его сотрудниками. За период с мая 1953 г. по июль 1954 г. в клинике проведено лечение 21 больного, в том числе 11 мужчин и 10 женщин.

О результатах лечения этих больных, а также о данных клинического, лабораторного и других видов их обследования нами уже сообщалось в «Терапевтическом архиве» (1954, № 5). К тому времени мы не располагали материалами об отдаленных результатах лечения больных ввиду малого срока их внеклинического пребывания.

К настоящему времени мы располагаем большим количеством наблюдений за результатами клинического и амбулаторного лечения лиц, страдающих болезнью Аддисон-Бирмера. Так, сроки наблюдения за амбулаторными больными после их клинического лечения увеличились до 1 года 4 месяцев у отдельных больных.

Всего в клинике в период с мая 1953 г. по декабрь 1954 г. находилось на лечении с болезнью Аддисон-Бирмера 33 человека. Больные распределялись по полу: мужчин — 14, женщин — 19; по возрасту: от 40 до 45 лет — 4 человека, от 46 до 50 лет — 2, от 51 года до 55 лет — 3, от 56 до 60 лет — 14, от 61 года до 65 лет — 4, от 66 до 70 лет — 3 и от 71 года до 75 лет — 3 человека; по давности настоящего заболевания: от 1 года до 3 лет — 16 человек, от 3 до 6 лет — 6, от 6 до 9 лет — 3, от 9 до 12 лет — 14, от 12 до 15 лет — 3, от 18 лет до 21 года — один человек.

При поступлении в клинику больные предъявляли основные жалобы на общую слабость, головокружение, пошатывание при ходьбе, одышку при физическом напряжении, пониженный аппетит, плохой сон, жжение в языке, онемение пальцев рук и ног, ощущение ковра под ногами, ощущение ползания мурашек по коже, боли в костях. У большинства больных отмечалось чувство тяжести в подложечной области, тошнота, иногда рвота, а также поносы или запоры. Из семейного анамнеза больных нам не удалось установить какой-либо зависимости настоящего заболевания от наследственности. Лишь у 2 больных в анамнезе отмечается: у одного — смерть отца и у другого — смерть матери от заболевания крови уже в пожилом возрасте. У 5 больных родители умерли от раковой опухоли желудка или пищевода.

У большинства больных имеются вполне удовлетворительные или хорошие материально-бытовые условия с достаточным и регулярным питанием. Девятнадцать больных в течение своей жизни не курили и спиртных напитков не употребляли; остальные курили умеренно и спиртные напитки употребляли изредка. Из перенесенных ранее заболеваний у отдельных больных отмечаются, кроме детских болезней, пневмонии, брюшной и сыпной тифы, грипп и ангина.

В клинику поступило 15 больных в удовлетворительном состоянии, 12 — в состоянии средней тяжести и 6 — в тяжелом состоянии (содержание гемоглобина соответственно было 11, 16, 22, 22, 23, 29%).

Кожные покровы и видимые слизистые у большинства больных были бледны, с соломенножелтым оттенком; температура тела от 36,6° до 37,8°. У 23 больных было обнаружено явное несоответствие показателей веса тела с ростом: вес в килограммах был значительно меньше данных, положенных соответствующему росту. Как видно из табл. 1, недостаток веса выражался от 2 до 15 кг. У 9 больных вес был с превышением от 1 до 8 кг (при этом больная К. поступила с выраженными отеками; вес ее по исчезновении отеков уменьшился на 9 кг).

При обследовании костно-мышечной системы у большинства больных отмечалась болезненность грудины и трубчатых костей при постукивании, мышечный тонус был снижен. Со сто-

роны органов дыхания, кроме эмфиземы легких у нескольких больных и фиброзно-очагового туберкулеза у одного больного, другой патологии не отмечалось.

Сердечно-сосудистая система: у большинства больных имела место тахикардия, гипотония, незначительное расширение границ сердца, систолический шум на верхушке, шум волчка и у ряда больных — коронарокардиосклероз.

В анамнезе у 6 больных была установлена ахилия: у одной больной — за 20 лет до развития заболевания и у 5 — за 10—12 лет. У 4 больных производилась операция — резекция желудка — по поводу злокачественного новообразования: у 2 из них — за 2 года до клинического проявления болезни Аддисон-Бирмера и у 2 — после проявления этого заболевания соответственно через 1 год и 20 лет. У больной П. в 1951 г. при диагностировании впервые болезни Аддисон-Бирмера одновременно был обнаружен полип желудка.

У некоторых больных была яркая картина гентеровского глоссита, у большинства отмечалась атрофия слизистой языка — сосочки были резко припухшими, но чаще сглаженными или совсем отсутствовали («лакированный язык»), на слизистой языка имелись трещинки. Печень и селезенка у некоторых больных были незначительно увеличены. При исследовании желудочного сока (фракционное исследование) у 29 больных была констатирована гистаминоустойчивая ахлоргидрия. У 2 больных при попытке получить желудочный сок в первой же порции была получена жидкость с примесью желчи и значительного количества крови. У 2 больных желудочный сок получить не удалось.

Всем больным до лечения было произведено рентгенологическое исследование желудка. Данные рентгеноскопии указывали на изменение рельефа слизистой желудка, выражающееся в значительном уменьшении количества складок, их калибра и высоты. Складки были эластичными. В антральной части желудка они располагались продольно, нечетко контурировались, что иногда вызывало подозрение на наличие злокачественной опухоли, в дальнейшем не подтвердившееся. Тонус желудка, как правило, был понижен, эвакуация желудка — большей частью замедленной.

У 15 больных до лечения производилось гастроскопическое исследование желудка.

Наиболее характерным и общим для всех исследуемых является наличие диффузного атрофического гастрита. Гастроскопически слизистая на всем протяжении представлялась бледной, местами с сероватым оттенком, с просвечивающими сосудами. У 3 больных, кроме атрофии слизистой, гастроскопически обнаружены полипы желудка, причем у 2 из них в 1951 г. уже была произведена частичная резекция желудка по поводу злокачественного новообразования.

Показатели веса и крови больных до и после лечения витамином В₁₂

Таблица 1

№ п/п	Фамилия больного	Пол	Возраст в годах	Рост в см	Вес в кг		Состав крови							
					до лечения	после лечения	до лечения				после лечения			
							гемоглобин в %	эритроциты	цветной показатель	РОЭ в мм в час	гемоглобин в %	эритроциты	цветной показатель	РОЭ в мм в час
1	К-а	Жен.	60	163	50,3	52,6	40	1 720 000	1,1	46	66	3 520 000	0,93	21
2	П-в ¹	Муж.	43	181	84,5	85,5	53	2 910 000	0,91	20	80	4 650 000	0,87	7
3	И-а	Жен.	74	153	37,2	45,8	44	2 230 000	1,0	40	64	3 740 000	0,86	24
4	Т-а	"	57	153	48,1	48,9	29	1 330 000	1,1	62	59	3 290 000	0,92	22
5	Г-в ¹	Муж.	70	162	58,5	62,9	55	2 680 000	1,05	43	70	4 100 000	0,85	17
6	К-в	"	49	172	65,5	69,2	54	2 370 000	1,2	44	75	4 280 000	0,87	10
7	М-к ¹	"	57	188	78,6	80,3	55	2 740 000	1,2	35	70	3 880 000	0,92	18
8	Б-в	"	67	170	59,0	62,5	45	2 100 000	1,1	20	72	3 800 000	0,90	4
9	Ш-а ¹	Жен.	67	154	41,3	44,5	40	1 850 000	1,1	30	67	4 080 000	0,83	15
10	М-а ¹	"	59	143	51,6	52,2	33	1 420 000	1,2	53	65	3 690 000	0,90	10
11	З-а	"	43	160	58,3	61,8	40	2 000 000	1,0	45	63	3 580 000	0,90	7
12	Б-в	Муж.	58	170	62,8	66,8	48	2 260 000	1,0	20	70	4 200 000	0,80	5
13	П-в ¹	"	41	168	64,0	68,7	36	1 730 000	1,1	50	68	4 100 000	0,83	6
14	Ч-а ¹	"	65	173	54,6	73,7	11	680 000	0,91	45	66	4 000 000	0,85	12
15	Г-в	"	60	161	53,1	60,8	28	1 060 000	1,4	45	59	3 500 000	0,84	10
16	Н-а ¹	Жен.	60	156	59,5	58,5	32	1 670 000	1,0	30	64	4 000 000	0,80	12

17	З-а ¹	Жен.	56	153	38,1	44,2	38	1 590 000	1,26	58	63	4 010 000	0,79	35
18	П-а ¹	"	58	162	66,5	67,3	64	3 200 000	1,0	17	73	3 850 000	0,96	9
19	С-в ²	Муж.	56	180	70,4	70,0	22	1 150 000	1,0	48	49	2 800 000	0,87	20
20	Т-н ²	"	40	165	59,0	67,0	22	1 200 000	0,91	69	50	3 360 000	0,75	12
21	Я-я ²	Жен.	52	155	58,3	59,5	25	1 290 000	1,0	50	50	3 000 000	0,83	10
22	М-в	Муж.	75	160	57,5	58,5	45	2 450 000	0,91	14	60	3 900 000	0,77	18
23	М-а	Жен.	55	156	55,3	56,8	59	3 970 000	0,75	10	67	4 230 000	0,80	21
24	Ш-а	"	52	159	69,9	70,1	39	1 840 000	1,1	41	67	3 790 000	0,90	20
25	Д-р ¹	Муж.	73	171	64,0	68,3	38	1 730 000	1,1	47	69	4 200 000	0,82	15
26	Н-а ¹	Жен.	65	163	71,3	70,1	46	1 950 000	1,2	56	69	4 000 000	0,85	20
27	Р-ц	"	62	146	36,4	39,6	29	1 360 000	1,1	51	64	4 100 000	0,80	5
28	С-я ²	Муж.	45	162	57,2	63,3	23	1 130 000	1,1	75	52	3 000 000	0,86	30
29	Я-а ²	Жен.	55	155	53,4	55,9	35	1 450 000	1,2	50	47	1 680 000	0,90	20
30	К-о ¹	"	60	160	61,7	66,4	59	2 680 000	1,1	18	65	3 550 000	0,90	23
31	К-а ¹	"	56	155	74	62,8	16	740 000	1,2	60	56	3 400 000	0,80	20
32	М-а	"	58	154	65,7	63,7	49	2 100 000	1,2	56	63	3 400 000	0,90	17
33	А-а ¹	"	57	155	64,5	66,9	57	2 580 000	1,1	27	61	3 130 000	0,98	27

¹ Подвергались лечению до поступления в клинику.
² Получили уменьшенный курс лечения.

Таблица 1

Показатели веса и крови больных до и после лечения витамином В₁₂

№ п/п	Фамилия больного	Пол	Возраст в годах	Рост в см	Вес в кг		Состав крови							
					до лечения	после лечения	до лечения				после лечения			
							гемоглобин в %	эритроциты	цветной показатель	РОЭ в мм в час	гемоглобин в %	эритроциты	цветной показатель	РОЭ в мм в час
1	К-а	Жен.	60	163	50,3	52,6	40	1 720 000	1,1	46	66	3 520 000	0,93	21
2	П-в ¹	Муж.	43	181	84,5	85,5	53	2 910 000	0,91	20	80	4 650 000	0,87	7
3	И-а	Жен.	74	153	37,2	45,8	44	2 230 000	1,0	40	64	3 740 000	0,86	24
4	Т-а	"	57	153	48,1	48,9	29	1 330 000	1,1	62	59	3 290 000	0,92	22
5	Г-в ¹	Муж.	70	162	58,5	62,9	55	2 680 000	1,05	43	70	4 100 000	0,85	17
6	К-в	"	49	172	65,5	69,2	54	2 370 000	1,2	44	75	4 280 000	0,87	10
7	М-к ¹	"	57	188	78,6	80,3	55	2 740 000	1,2	35	70	3 880 000	0,92	18
8	Б-в	"	67	170	59,0	62,5	45	2 100 000	1,1	20	72	3 800 000	0,90	4
9	Ш-а ¹	Жен.	67	154	41,3	44,5	40	1 850 000	1,1	30	67	4 080 000	0,83	15
10	М-а ¹	"	59	143	51,6	52,2	33	1 420 000	1,2	63	65	3 690 000	0,90	10
11	З-а	"	43	160	58,3	61,8	40	2 000 000	1,0	45	63	3 580 000	0,90	7
12	Б-в	Муж.	58	170	62,8	66,8	48	2 260 000	1,0	20	70	4 200 000	0,80	5
13	П-в ¹	"	41	168	64,0	68,7	36	1 730 000	1,1	50	68	4 100 000	0,83	6
14	Ч-й ¹	"	65	173	54,6	73,7	11	680 000	0,91	45	66	4 000 000	0,85	12
15	Г-в	"	60	161	53,1	60,8	28	1 060 000	1,4	45	59	3 500 000	0,84	10
16	Н-а ¹	Жен.	60	156	59,5	58,5	32	1 670 000	1,0	30	64	4 000 000	0,80	12

17	З-а ¹	Жен.	56	153	38,1	44,2	38	1 590 000	1,26	58	63	4 010 000	0,79	35
18	П-а ¹	"	58	162	66,5	67,3	64	3 200 000	1,0	17	73	3 850 000	0,96	9
19	С-в ²	Муж.	56	180	70,4	70,0	22	1 150 000	1,0	48	49	2 800 000	0,87	20
20	Т-н ²	"	40	165	59,0	67,0	22	1 200 000	0,91	69	50	3 360 000	0,75	12
21	Я-я ²	Жен.	52	155	58,3	59,5	25	1 290 000	1,0	50	50	3 000 000	0,83	10
22	М-в	Муж.	75	160	57,5	58,5	45	2 450 000	0,94	14	60	3 900 000	0,77	18
23	М-а	Жен.	55	156	55,3	56,8	59	3 970 000	0,75	10	67	4 230 000	0,80	21
24	Ш-а	"	52	159	69,9	70,1	39	1 840 000	1,1	41	67	3 790 000	0,90	20
25	Д-р ¹	Муж.	73	171	64,0	68,3	38	1 730 000	1,1	47	69	4 200 000	0,82	15
26	Н-а ¹	Жен.	65	163	71,3	70,1	46	1 950 000	1,2	56	69	4 000 000	0,85	20
27	Р-ч	"	62	146	36,4	39,6	29	1 360 000	1,1	51	64	4 100 000	0,80	5
28	С-й ²	Муж.	45	162	57,2	63,3	23	1 130 000	1,1	75	52	3 000 000	0,86	30
29	Я-а ²	Жен.	55	155	53,4	55,9	35	1 450 000	1,2	50	47	1 680 000	0,90	20
30	К-о ¹	"	60	160	61,7	66,4	59	2 680 000	1,1	18	65	3 550 000	0,90	23
31	К-а ¹	"	56	155	74	62,8	16	740 000	1,2	60	56	3 400 000	0,80	20
32	М-а	"	58	154	65,7	63,7	49	2 100 000	1,2	56	63	3 400 000	0,90	17
33	А-а ¹	"	57	155	64,5	66,9	57	2 580 000	1,1	27	61	3 130 000	0,98	27

¹ Подвергались лечению до поступления в клинику.

² Получили уменьшенный курс лечения.

Со стороны органов мочеполовой системы, кроме жалоб на учащенное мочеиспускание, патологии не наблюдалось.

При исследовании нервной системы у 28 больных были резко выражены явления фуникулярного миэлоза с нарушением поверхностной и глубокой чувствительности, в том числе и вибрационной, и со снижением сухожильных рефлексов. У 5 больных явления фуникулярного миэлоза были более резко выраженными.

Следует отметить, что больной Г. жаловался на отсутствие слуха на правое ухо в течение 8 лет, у больных З и Ц. отсутствовало восприятие вкусовых качеств пищи и у больного Г-ва — обоняние. У остальных больных со стороны черепно-мозговых нервов нарушений не отмечалось.

Из табл. 1, характеризующей сравнительную картину крови больных до лечения и после лечения витамином В₁₂, видно, что до лечения количество гемоглобина крови характеризовалось цифрами: минимальное — 11% и максимальное — 69%; число эритроцитов было от 680 000 до 3 970 000 в 1 мм³; цветной показатель — от 0,91 до 1,4; РОЭ — от 17 до 69 мм в час. Количество лейкоцитов было от 1 800 до 7 200 в 1 мм³ крови; эозинофилов — от 1 до 10%; ретикулоцитов — от единичных в препарате до 178 на 1 000 эритроцитов, тромбоцитов — от 14 950 до 259 200 в 1 мм³ крови.

При просмотре мазков крови обнаруживалась картина, типичная для болезни Аддисон-Бирмера: наличие анизо- и пойкилоцитоза, находили мегалобласты, мегалоциты, гиперхромные эритроциты, полихроматофильные эритроциты и эритроциты с базофильной пунктацией, тельцами Жолли и кольцами Кебота.

При измерении диаметра эритроцитов определялся явный анизоцитоз со значительным количеством макро- и мегалоцитов (эритроцитов с диаметром от 8,97 до 17,92 μ было более 50%).

Исследование костного мозга, полученного путем пункции грудины у 26 больных, указывало на наличие мегалобластического типа кроветворения (на 100 L — от единичных до 62 мегалобластов).

Биохимические показатели крови больных до лечения были: мочевины крови — от 17 до 63 мг%, билирубин сыворотки (по Гиманс ван ден Бергу) — от 0,43 мг%, реакция непрямая, до 2,3 мг%, реакция замедленная прямая. Холестерин сыворотки (по Энгельгардт-Смирновой) — от 85 до 179 мг%. Общий белок сыворотки — от 4,73 до 7,98 г%. Альбумино-глобулиновый коэффициент $\frac{A}{G}$ от 1,3 до 3,61.

Флокуляционные пробы печени (у преобладающего числа больных) — золото-коллоидальная и кефалиновая — от + до + + +. Осмотическая резистентность эритроцитов по отношению к гипотоническому раствору NaCl характеризовалась циф-

рами: н
лиз — о
суточное
количес
Приве
Аддисон
имело м
троцитов
ви, как
определя
178 на 1
делах но
Повыш
новлено у
числа 16
задолго д
заболеван
что, безус
тины кро
количеств
Реакци
ство моче
нормы не
холестерин
вый коэффи
Флокул
и кефалин
ни наруше
Данны
цитов пок
стентности
тности.
Содерж
стве мочи
вышено.
Лечение
лось в кли
(в изотони
больным пр
15 мг один
3 — по 30
дель, а зате
чале раз в
в неделю в
течение 7 н
дель), 8 бол
зом, в сред
день (табл.

рами: начало гемолиза — от 0,46 до 0,54% NaCl, полный гемолиз — от 0,28 до 0,36% NaCl. Пигментный обмен (по Адлеру): суточное количество уробилина — от 22,8 до 170 мг, суточное количество стеркобилина — от 238,4 до 2 870 мг.

Приведенные данные показывают, что у больных болезнью Аддисон-Бирмера до начала лечения в клинике витамином B₁₂ имело место значительное снижение гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов. Цветной показатель крови, как правило, был выше единицы. Число ретикулоцитов определялось нами у больных от единичных в препарате до 178 на 1 000 эритроцитов. Число ретикулоцитов ниже и в пределах нормы нами отмечалось у 17 больных.

Повышение числа ретикулоцитов от 12 до 178‰ было установлено у 16 больных. Наряду с этим, следует отметить, что из числа 16 больных с повышенным числом ретикулоцитов 14 незадолго до поступления в клинику проводили лечение данного заболевания камполоном, сырой печенью или антианемином, что, безусловно, не могло не сказаться на характеристике картины крови при поступлении их в клинику, в том числе и на количестве ретикулоцитов (см. сноску 1 к табл. 1).

Реакция оседания эритроцитов была ускоренной. Количество мочевины в крови у большинства больных отклонений от нормы не имело; количество билирубина сыворотки повышено; холестерин и белок сыворотки снижены. Альбумино-глобулиновый коэффициент у 22 больных был выше 2.

Флокуляционные пробы печени — золото-коллоидальная и кефалиновая — у 25 больных показали в той или иной степени нарушение ее функции в белковом обмене.

Данные определения осмотической резистентности эритроцитов показывали заметное снижение их минимальной резистентности и некоторое повышение максимальной резистентности.

Содержание уробилина и стеркобилина в суточном количестве мочи и кала у большинства больных было значительно повышено.

Лечение больных после диагностического периода проводилось в клинике внутримышечными инъекциями витамина B₁₂ (в изотоническом растворе поваренной соли). Девятнадцати больным препарат вводили по 15 μ г 2 раза в неделю, 2 — по 15 μ г один раз в неделю, одному — по 30 μ г 2 раза в неделю, 3 — по 30 μ г (одной — вначале 2 раза в неделю в течение 3 недель, а затем раз в неделю в течение 5 недель; другой — вначале раз в неделю в течение 3 недель и в дальнейшем по 2 раза в неделю в течение 2 недель; третьей — вначале раз в неделю в течение 7 недель и потом 2 раза в неделю в течение 1½ недель), 8 больным — от 5 до 20 μ г 2 раза в неделю. Таким образом, в среднем больные получали от 2 до 7,5 μ г витамина в день (табл. 2).

Таблица 2

Продолжительность лечения и доза витамина В₁₂

№ п/п	Фамилия больного	Пол	Число инъекций	Разовая доза витамина в γ	Периодичность инъекций	Число дней лечения	Введено витамина в γ за курс лечения	Средняя суточная доза в γ
1	К-а	Жен.	10	30	2 раза в неделю в течение 3 недель; один раз в неделю в течение 5 недель	55	300	5,4
2	П-в	Муж.	10	30	2 раза в неделю	40	300	7,5
3	И-а	Жен.	10	30	Один раз в неделю в течение 7 недель; 2 раза в неделю в течение 1½ недель	53	300	5,6
4	Т-а	"	9	30	Один раз в неделю в течение 3 недель; 2 раза в неделю в течение 2 недель	42	270	6,4
5	Г-в	Муж.	11	15	2 раза в неделю	47	165	3,5
6	К-в	"	11	15	То же	38	165	4,3
7	М-к	"	5	15	" "	16	75	4,7
8	Б-в	"	9	15	" "	32	135	4,5
9	Ш-а	Жен.	12	15	" "	42	180	4,3
10	М-а	"	10	15	" "	36	150	4,2
11	З-а	"	10	15	" "	37	150	4,0
12	Б-в	Муж.	10	15	" "	36	150	4,2
13	П-в	"	10	15	" "	36	150	4,2
14	Ч-й	"	21	15	" "	80	345	4,3
15	Г-в	"	11	15	" "	41	165	4,0
16	Н-а	Жен.	8	15	" "	31	120	3,9
17	З-а	"	8	15	" "	31	120	3,9
18	П-а	"	5	15	" "	23	75	3,3
19	С-ев	Муж.	8	15	" "	31	120	3,9
20	Т-н	"	6	15	" "	21	90	4,3
21	Я-я	Жен.	6	15	" "	20	90	4,5
22	М-в	Муж.	3	15	Один раз в неделю	14	45	3,2
23	М-а	Жен.	2	15	То же	14	30	2,1
24	Ш-а	"	10	15	2 раза в неделю	33	150	4,5
25	Д-р	Муж.	9	10—15	То же	41	110	2,7
26	Н-а	Жен.	7	5—15	2 раза в неделю в течение 3 недель; один раз в неделю в течение 2 недель	42	85	2,0
27	Р-ч	"	17	10—15	2 раза в неделю	67	270	4,0
28	С-й	Муж.	7	5—20	То же	33	100	3,0
29	Я-а	Жен.	3	5—10	" "	8	25	3,0
30	К-о	Муж.	6	5—15	" "	29	60	2,0
31	К-а	Жен.	13	10—20	" "	50	200	4,0
32	М-а	"	9	10—20	" "	31	135	4,4
33	А-а	"	5	15	" "	15	75	5,0

Следует отметить, что, как показали наши наблюдения, введение увеличенных доз витамина B_{12} — 30 μ г 2 раза в неделю, а также 30 μ г в одной инъекции раз в неделю — не имеет какого-либо преимущества по сравнению с обычно применявшейся дозой — 15 μ г 2 раза в неделю.

Продолжительность лечения до явного улучшения клинической картины и гематологических показателей в среднем составляла от 36 до 38 дней.

Потребное количество витамина B_{12} на курс вариировало, в зависимости от индивидуального состояния больного, в пределах 75—300 μ г. Однако указанное максимальное количество витамина, применявшееся нами в отдельных случаях, не является обязательным и оправданным. Выраженный терапевтический эффект наблюдался и при введении по 15 μ г витамина 2 раза в неделю и средней продолжительности лечения в 5 недель (всего 10 инъекций с общим количеством препарата на курс 150—200 μ г). В зависимости от состояния больного, клинической и гематологической картины это число может быть уменьшено и лишь в отдельных случаях несколько увеличено.

Высказанные соображения о необходимых дозах витамина B_{12} и частоте инъекций для лечения болезни Аддисон-Бирмера подтверждаются наблюдением в процессе лечения над клиническим течением и динамикой картины крови.

После первых двух инъекций витамина B_{12} самочувствие больных значительно улучшалось, у них появлялась бодрость, улучшался аппетит, устанавливался нормальный сон. В процессе лечения температура становилась нормальной, общая слабость, головокружение, пошатывание при ходьбе, чувство жжения в языке, парестезии постепенно исчезали, восстанавливалась чувствительность в пальцах рук и ног, ощущение ковра под ногами исчезало.

Имевшие место диспептические явления прекращались. Больные прибавляли в весе (см. табл. 1). Иктеричность кожных покровов и слизистых также исчезала. Артериальное давление имело тенденцию к нормализации. Пульс устанавливался в пределах нормы. После первых же двух инъекций заметно уменьшались явления глоссита. Начала восстанавливаться слизистая языка и полости рта. На слизистой языка появились сопочки, число которых увеличивалось, трещинки языка сглаживались, и постепенно слизистая языка и полости рта полностью восстанавливалась.

Увеличенные печень и селезенка уменьшались. При рентгенологическом исследовании обнаруживалось, что рельеф слизистой желудка становился более выраженным, складки слизистой — шире и выше, инфильтрация в антральной части исчезала. При гастроскопическом исследовании слизистая желудка становилась более розовой. В остальном картина оставалась прежней.

После первой же инъекции витамина у больных в периферической крови нарастало число ретикулоцитов, максимальное количество которых (криз) отмечалось между 3-м и 7-м днем от начала лечения. Подъем ретикулоцитов в период криза был от 42 до 252‰, причем большие количества ретикулоцитов наблюдались у больных с более низким содержанием гемоглобина к началу лечения.

Наряду с ростом ретикулоцитов, увеличивалось количество эритроцитов, гемоглобина. Также нарастало число тромбоцитов и лейкоцитов, уменьшалась РОЭ. Цветной показатель становился меньше единицы. В процессе лечения некоторое увеличение числа эозинофилов (от 5 до 10%) наблюдалось у 11 больных.

Просмотр мазков крови показывал, что пойкило- и анизоцитоз становились менее выраженными, уменьшалось количество микро- и макроцитов, увеличивалось число нормоцитов. На долю эритроцитов диаметром от 8,97 до 13,44 μ приходилось уже менее 30%. Мегалобласты, нормобласты, эритроциты с базофильной пунктацией, тельцами Жолли и кольцами Кебота не обнаруживались. Однако к концу лечения почти у всех больных в мазках периферической крови имелись единичные гиперхромные макроциты диаметром до 11,95 μ . У некоторых больных оставались единичные мегалоциты диаметром до 13,44 μ .

Гистаминоустойчивая ахилия продолжала оставаться у больных и после лечения.

Со стороны нервной системы у значительного числа больных полностью восстанавливалась болевая чувствительность или границы анестезии снижались; у некоторых больных восстанавливалась глубокая чувствительность или ее снижение становилось незначительным. В большей или меньшей степени восстанавливалась вибрационная чувствительность. Сухожильные рефлексы становились более живыми. У больного К-ва до начала лечения совершенно отсутствовали ахилловы рефлексы, которые к концу лечения восстановились. У больного Г. восстановился слух, у больных З. и П. восстановилось восприятие вкусовых качеств пищи, а у больного Г. — обоняние. Таким образом, явления фуникулярного миелоза исчезали совсем или значительно уменьшались.

Сравнительная характеристика крови до лечения и после него представлена в табл. 1.

Исследование костного мозга к концу лечения показывало переход мегалобластического типа кроветворения к нормобластическому, но все же отмечалось наличие единичных мегалобластов и мегалоцитов.

К концу лечения биохимические показатели крови характеризовались нормальными цифрами мочевины крови и билирубина сыворотки, значительным повышением холестерина и белка сыворотки, количество которых, как правило, прибли-

жалось к норме или становилось нормальным. Альбумино-глобулиновый коэффициент нормализовался.

Показатели флокуляционных проб печени снижались, что свидетельствовало об улучшении ее белковой функции. Суточное количество уробилина и стеркобилина приходило в норму. Минимальная осмотическая резистентность становилась нормальной, максимальная оставалась несколько повышенной.

Проводя лечение витамином B_{12} , мы обратили внимание на то, что у некоторых больных увеличение гемоглобина и эритроцитов, достигнув определенных цифр и далеко не дойдя до нормальных, в дальнейшем шло очень медленно (гемоглобин увеличивался лишь на 1—2% в неделю); при этом число ретикулоцитов снижалось до 2—3‰ и единичных в препарате.

Дальнейшее определение легко отщепляемого железа в сыворотке (по Баркану) показало наличие у большинства больных дефицита железа, количество которого было от 14 до 56 γ%. Назначение этим больным препаратов железа, наряду с витамином B_{12} , обеспечивало значительный лечебный эффект. В результате нарастание гемоглобина и эритроцитов становилось более интенсивным.

Для иллюстрации лечебного эффекта витамина B_{12} при лечении болезни Аддисон-Бирмера приводим наиболее характерную историю болезни.

Больной Ч-ой, 65 лет, находился на излечении в клинике с 3/IV по 22/VI 1954 г. по поводу болезни Аддисон-Бирмера. Поступил в клинику с жалобами на головокружение, большую общую слабость, плохой аппетит, колющие боли в области сердца, сухой кашель, носовые кровотечения, ощущение ползания мурашек (особенно в левой ноге), ощущение мягкой почвы (ковра) под ногами.

Анамнез. В 1934 г. перенес малярию, которая не повторялась. В 1952 г., живя в Казахстане, перенес «желтуху». Находился по этому поводу в районной больнице, где были обнаружены какие-то изменения в составе крови. Тогда впервые ему было назначено переливание крови. Заболевание продолжалось 2½ месяца, из которых 1½ месяца больной находился в больнице. По выписке из стационара чувствовал себя хорошо, жалоб не предъявлял. Кровь не исследовал. С половины февраля 1954 г. состояние больного значительно ухудшилось: появилась общая слабость, ухудшился аппетит (хотелось только кислой пищи), стала появляться желтуха. За медицинской помощью не обращался. Несмотря на плохое самочувствие, уехал на работу в Ростовскую область. Состояние продолжало прогрессивно ухудшаться. В Ростовской области продолжал работать плотником в течение 3 недель. Возвращаясь домой, в дороге пережил ряд неурядиц, связанных с пересадкой. Состояние в это время было крайне тяжелым: присоединились головокружение, носовые кровотечения, боли в левой ноге (ощущение ползания мурашек, онемения), усилилась слабость, появилось желтушное окрашивание кожи и склер. В связи с крайне тяжелым состоянием больной был направлен из медико-санитарного пункта вокзала 29/III 1954 г. машиной скорой помощи в инфекционную больницу, где находился с предположительным диагнозом болезни Боткина до 3/IV 1954 г.

Анализ крови от 30/III: Hb 13%, эр. 535 000, цветной показатель 1,3, л. 500, э. 1%, п. 2%, с. 3%, лимф. 61%, мон. 2%. Нормобласты 1:100; анизоцитоз, пойкилоцитоз; РОЭ 20 мм в час. Ретикулоциты единичные в препа-

рате. Тромбоциты $5\,900$ в 1 мм^3 . Билирубин сыворотки крови по ван ден Бергу $4,64\text{ мг}\%$. Реакция прямая, слабая, неясная. Холестерин по Энгельгард-Смирновой $90\text{ мг}\%$.

Произведена пункция костного мозга: оживленное кроветворение, много мегалобластов, макробластов и нормобластов. Поставлен диагноз пернициозной анемии. Назначено лечение: камполон, внутримышечно по 4 см^3 в день переливание крови. $30/\text{III}$ перелито 50 см^3 цельной крови II (одноименной) группы, $31/\text{III}$ 50 см^3 плазмы, $1/\text{IV}$ — 80 см^3 эритроцитарной массы. $3/\text{IV}$ больной был переведен в факультетскую терапевтическую клинику I МОЛМИ.

Объективно при поступлении. Вес $54,6\text{ кг}$, рост 173 см , температура тела $37,8^\circ$. Состояние больного тяжелое, с трудом отвечает на вопросы, устает от разговоров. Бросается в глаза довольно интенсивное желтушное окрашивание кожи, склер и слизистых оболочек. Подкожножировой слой развит слабо, мышечная система развита недостаточно, мышцы дряблые, тонус их резко снижен. Лимфатические узлы не увеличены. Со стороны костной системы отмечается болезненность при поколачивании грудины и трубчатых костей; других отклонений от нормы не выявлено.

Органы дыхания. Грудная клетка бочкообразной формы, нижние границы легких опущены на I ребро. Перкуторно определяется коробочный звук над обоими легкими, при аускультации — везикулярное дыхание.

Органы кровообращения. Область сердца не изменена, границы относительной сердечной тупости из-за эмфиземы не определяются. При аускультации систолический шум над верхушкой, тоны резко приглушены. Пульс 98 ударов в минуту, ритмичный, малый. Артериальное давление $90/45\text{ мм ртутного столба}$.

Органы пищеварения. Язык влажный, красный. Сосочки резко атрофичны, особенно в области краев и кончика (гентеров глоссит). Отсутствует большинство зубов. Живот правильной конфигурации, несколько втянут; брюшная стенка активно участвует в акте дыхания. Нижняя граница желудка определяется на уровне пупка. Пальпируются все отделы толстого кишечника, пониженного тонуса, безболезненные. Печень: нижняя граница по *lin. axillaris media* — XI ребро, по *lin. medio-clavicularis dex.* — на 3 см ниже реберной дуги, по *lin. mediana anterior* — на 6 см ниже мечевидного отростка, левая доля уходит в левое подреберье на уровне хряща VII ребра. Поперечник печени 11 см . Пальпируется закругленный, плотноватый край печени. Селезенка не увеличена, не пальпируется.

Органы мочеотделения без отклонений от нормы.

Нервная система. Состояние больного тяжелое. Заторможен, на вопросы отвечает с трудом, быстро утомляется от разговоров. Память снижена. Интеллект соответствует развитию. Со стороны 12 пар черепномозговых нервов без отклонений от нормы. Поверхностная чувствительность не изменена. Сухожильные рефлексы снижены, патологических рефлексов нет. Отмечается нерезкое снижение глубокой чувствительности в пальцах ног (не всегда правильно определяет направление движения и название пальцев), более отчетливо снижена вибрационная чувствительность: на левой ноге отсутствует на всех точках — костных выступах (гребешок подвздошной кости, колено, лодыжки), на правой ноге отсутствует на гребешке подвздошной кости и колене; на руках сохранена.

Больному произведены следующие анализы и исследования.

Анализ крови от $3/\text{IV}$ 1954 г.: Нб 11% , эр. $680\,000$, цветной показатель $0,91$, л. $1\,800$; э. 1% , п. 2% , с. 33% , лимф. 59% , мон. 5% . Нормобласты $1-2$ в препарате. Анизоцитоз, резко выраженный пойкилоцитоз. РОЭ 45 мм в час.

Ретикулоциты единичные в препарате. Тромбоциты $101\,400$ в 1 мм^3 ($5/\text{IV}$). Билирубин сыворотки крови $2,3\text{ мг}\%$. Реакция замедленная, прямая ($3/\text{IV}$). При просмотре мазка обнаружены мегалобласты, мегалоциты, полисегментоядерные нейтрофилы, единичные полихроматофильные эритроциты в препарате.

Биохимический анализ крови от 5/IV 1954 г. Мочевина 17 мг%, билирубин сыворотки крови 1,69 мг%, реакция непрямая. Холестерин 98 мг%, общий белок сыворотки 4,73%, альбумины 3,28%, глобулины 1,45%, альбумино-глобулиновый коэффициент 2,15; тимоловая проба 2 единицы. Золотоколлоидальная проба 2+.

Осмотическая резистентность эритроцитов. Начало гемолиза 0,60% NaCl, полный гемолиз 0,32% NaCl.

Пигментный обмен (по Адлеру). Содержание уробилина в суточном количестве мочи 170 мг, содержание стеркобилина в суточном количестве кала 1800 мг. Анализ мочи: удельный вес 1010, белок — следы, уробилин резко повышен.

Диаметр эритроцитов в микронах: 3,02 μ —7%, 4,58 μ —6%, 5,97 μ —9%, 7,47 μ —34%, 8,97 μ —12%, 10,46 μ —12%, 11,95 μ —12%, 13,44 μ —4%, 14,64 μ —4%.

Миелограмма (от 1/IV). На 100 лейкоцитов эритробластов (базофильных и полихроматофильных) — 34, нормобластов (полихроматофильных и оксифильных) — 17, мегалобластов — 62, мегалоцитов — 9.

Анализ желудочного сока. Гистаминорезистентная ахлогидрия.

Анализ кала. Реакция на кровь отрицательная, яйца глистов не обнаружены.

Рентгеноскопия органов грудной клетки и желудка. В легких интенсивно выражены явления эмфиземы; сердце вертикально расположено, размеры его не увеличены. Пищевод свободно проходит, желудок гипотоничен, имеет форму удлинённого крючка. Каудальный полюс желудка обозначается на уровне гребешка подвздошной кости. Контуры желудка ровные, складки слизистой продольно расположены, небольшого калибра, малочисленны. Перистальтика желудка средней глубины с отчетливой функцией привратника.

На основании данных клинического и лабораторного обследования больному поставлен диагноз болезни Аддисон-Бирмера.

Больной получил в клинике следующее лечение. Ввиду тяжести случая (11% гемоглобина) ему было перелито 50 см³ консервированной крови и в этот же день была сделана внутримышечная инъекция 45 μ г витамина B₁₂. В последующем ему была еще два раза перелита кровь — 7/IV и 14/IV по 225 см³ и, кроме того, он регулярно получал инъекции витамина B₁₂ по 15 μ г внутримышечно — 2 инъекции через день, 5 инъекций через 2 дня, затем 9 инъекций через 3 дня и в последующем с 1/VI 4 инъекции один раз в неделю. Таким образом, ему была сделана 21 инъекция (345 μ г витамина B₁₂). Кроме того, больной получал по 20 капель соляной кислоты до и после еды. Больной отмечает, что после первой же инъекции витамина B₁₂ он смог встать, почувствовал бодрость, у него появился аппетит (кроме положенного по больничному столу, он добавочно получал масло, сахар, белый хлеб, изредка ветчину). Через несколько дней, после 2—3 инъекций, его перестали беспокоить парестезии, прекратилась головная боль, исчезло ощущение мягкого ковра под ногами, улучшился сон.

До начала лечения больной плохо видел, после нескольких инъекций витамина зрение его заметно улучшилось. Больной прибавил в весе (за первые 3 недели — 6,6 кг).

После первой инъекции витамина B₁₂ в крови стали нарастать ретикулоциты (5/IV — 20%, 6/IV — 176%) и соответственно увеличились цифры гемоглобина и эритроцитов.

3/IV	Нб	11%,	эр.	680 000	цветной показатель	0,9
5/IV	"	14%,	"	790 000	"	1,0
7/IV	"	18%,	"	900 000	"	1,0
10/IV	"	28%,	"	1 580 000	"	0,90
19/IV	"	35%,	"	2 230 000	"	0,80
22/IV	"	39%,	"	2 410 000	"	0,80
30/IV	"	44%,	"	3 000 000	"	0,71

7/V	Hb 50%, эр. 3 400 000	цветной показатель 0,75
17/V	" 55%, " 3 550 000	" " 0,78
26/V	" 58%, " 3 880 000	" " 0,76
3/VI	" 59%, " 3 800 000	" " 0,77

В связи с тем, что с 26/V по 3/VI содержание гемоглобина увеличилось только на 1%, было сделано предположение о наличии у больного дефицита железа, что и подтвердилось исследованием: легко отщепляемое железо в сыворотке (по Баркану) 14 γ % (в норме 100—120 γ %). С 1/VI больному было назначено железо (Feggit carbonicum) по 1 г 4 раза в день (всего он получил препарата 88 г). Анализы крови в последующие дни:

8/VI	Hb 63%, эр. 3 900 000	цветной показатель 0,80
16/VI	" 64%, " 3 900 000	" " 0,82
22/VI	" 66%, " 4 000 000	" " 0,85

В анализах крови с 17/V в мазках обнаруживались гиперхромные макроциты; мегалоцитов не находили.

Анализ крови от 22/VI 1954 г.: Hb 66%, эр. 4 000 000, цветной показатель 0,85, л. 4 700; э. 4%, п. 4%, с. 61%, лимф. 25%, мон. 6%; РОЭ 12 мм в час. Ретикулоциты 9 на 1 000 эритроцитов. Тромбоциты 73 на 1 000 эритроцитов (292 000 в 1 мм³).

9/VI. Биохимический анализ крови. Мочевина 18 мг%, билирубин сыворотки крови 0,38 мг% (реакция непрямая), холестерин 129 мг%, общий белок сыворотки 6,77%, альбумины 4,74%, глобулины 2,03%, альбумино-глобулиновый коэффициент 2,33; золотоколлоидальная проба 1+. Диаметр эритроцитов в микронах 22/VI 1954: 4,58 μ — 4%, 5,97 μ — 21%; 7,47 μ — 48%; 8,97 μ — 20%; 10,46 μ — 3%; 11,98 μ — 4%.

9/VI. Осмотическая резистентность эритроцитов. Начало гемолиза 0,46% NaCl, полный гемолиз 0,30% NaCl.

7/VI. Пигментный обмен. Содержание уробилина в суточном количестве мочи 9,3 мг, содержание стеркобилина в суточном количестве кала 172 мг.

7/VI. Анализ желудочного сока. Остается гистаминорезистентная ахлоргидрия.

8/VI. Повторная стерильная пункция грудины. На 100 лейкоцитов эритробластов (полихроматофильных и базофильных) — 11, нормобластов (полихроматофильных и оксифильных) — 18, мегалобластов — 3, мегалоцитов — 2.

При гастроскопии от 4/VI: слизистая на всем протяжении розовая. Складки слизистой не выражены, атрофичны, местами видны просвечивающиеся сосуды. Гастроскопическая картина говорит о нормальном цвете слизистой желудка в связи с улучшением картины крови. Однако отметить регенерацию слизистой не удастся.

22/VI больной выписался в хорошем состоянии, прибавил в весе 19,1 кг. Процент гемоглобина с 11 повысился до 66. Количество эритроцитов с 680 000 увеличилось до 4 000 000 в 1 мм³, слизистая языка полностью регенерировалась, восстановилась частично вибрационная чувствительность, сухожильные рефлексы стали живее; печень сократилась.

Лечение витамином B₁₂ больных амбулаторно после выписки их из клиники показано в табл. 3. Двадцать четыре больных после выписки продолжали находиться под наблюдением клиники: до 6 месяцев — 7 человек, от 6 месяцев до одного года — 12, от одного года и более — 5 человек.

Большинство больных охотно продолжает регулярное амбулаторное лечение инъекциями витамина B₁₂ (по 15 μ г 1—2 раза в месяц). Самочувствие у больных хорошее, и они продолжают работать по своей специальности. При условии регуляр-

ного амбулаторного лечения содержание гемоглобина в крови продолжало увеличиваться от 2 до 20% (в среднем на 5—6%), о чем свидетельствуют показатели гемоглобина в крови больных в течение первых двух месяцев после выписки из клиники (табл. 3). В последующем содержание гемоглобина удер-

Таблица 3

Лечение витамином В₁₂ больных амбулаторно
после выписки их из клиники

№ п/п	Фамилия больного	Пол	Возраст в годах	После выписки		Введено витамина В ₁₂ в γ	Гемоглобин в %			
				сроки наблюдения в месяцах	число инъекций витамина В ₁₂ по 15γ		при выписке	через месяц	через два месяца	в дальней- шие сроки наблюдения (мини- мум и максимум колебания)
1	П-в	Муж.	43	16	17	255	80	80	85	66—80
2	И-а	Жен.	74	15	18	270	64	70	74	63—74
3	Т-а	"	57	15	16	240	59	68	69	60—69
4	Г-в	Муж.	70	13	15	225	70	77	80	65—81
5	К-в	"	49	12	8	120	75	79	81	67—82
6	М-к	"	57	2	2	30	70	80	78	78—80
7	Б-в	"	67	10	11	165	72	71	68	48—71
8	Ш-а	Жен.	67	9	6	90	67	72	67	60—73
9	М-а	"	59	9	7	105	65	68	69	52—69
10	З-а	"	43	4	3	45	63	64	70	60—70
11	Б-в	Муж.	58	9	5	75	70	73	73	45—73
12	П-в	"	41	9	8	120	68	70	69	50—70
13	Н-а	Жен.	60	6	5	75	64	—	66	59—73
14	П-а	"	58	6	1	15	73	—	61	60—62
15	С-в	Муж.	56	3	1	15	49	69	—	70
16	Т-н	"	40	3	2	30	50	65	—	65
17	Я-я	Жен.	52	6	5	75	50	—	61	52—70
18	Ш-а	"	52	4	8	120	67	70	71	67—71
19	Д-р	Муж.	73	3	4	60	69	72	73	70—74
20	С-й	"	45	2	2	30	52	66	—	66
21	К-а	Жен.	56	2	3	45	56	60	—	59—60
22	М-а	"	58	2	2	30	63	61	67	67
23	А-а	"	57	2	2	30	61	61	—	61
24	З-а	Муж.	56	2	1	15	63	—	70	70

живалось на установившихся нормальных цифрах. Число эритроцитов также продолжало нарастать и в течение последующих 1—2 месяцев приходило к норме. Количество тромбоцитов обычно приходило к норме к концу клинического лечения. Явления фуникулярного миелоза не прогрессировали и у большинства больных продолжали уменьшаться. Так как у всех больных обнаруживалась ахилия и дефицит железа, то им как в условиях клиники, так и амбулаторно назначали соляную кислоту и препараты железа. Инъекции витамина переносились безболезненно. Каких-либо аллергических реакций, повышения температуры и других отрицательных явлений не на-

блюдалось. У больных, нерегулярно получающих лечение, обычно уже к концу третьей недели после последней инъекции витамина B_{12} в той или иной степени начинает проявляться симптомокомплекс болезни Аддисон-Бирмера. Эти больные отмечают повышенную раздражительность, вялость, мышечную слабость, ухудшение сна, аппетита, парестезии, пощипывание языка и т. п.

При более длительных промежутках времени между инъекциями (1—2 месяца) у отдельных больных эти проявления болезни становились более выраженными, и содержание гемоглобина в крови снижалось с 70—72 до 48—45%. Возобновление регулярного лечения устраняло эти явления. Витамин B_{12} применялся и при лечении больных ахрестической анемией, железодефицитной, апластической анемией, а также лимфатической и миелоидной лейкемией. Во всех этих случаях можно было отметить лишь улучшение самочувствия больных, но гематологического эффекта не наблюдалось.

В ы в о д ы

1. Витамин B_{12} обладает весьма высокой терапевтической эффективностью при лечении болезни Аддисон-Бирмера.

2. Парэнтеральное введение витамина B_{12} вызывает быстрое нарастание количества гемоглобина (в среднем 1% в сутки), эритроцитов, тромбоцитов и переход к нормобластическому типу кроветворения.

3. Витамин B_{12} уменьшает или устраняет явления фуникулярного миэлоза.

4. Под влиянием лечения витамином B_{12} исчезают расстройства функции желудочно-кишечного тракта, восстанавливается слизистая языка и полости рта; гистаминоустойчивая ахлоргидрия остается.

5. Инъекции витамина B_{12} безболезненны и не вызывают каких-либо побочных реакций или расстройств.

6. Достигнутая в условиях клиники ремиссия болезни должна поддерживаться амбулаторно «заместительной» терапией — регулярными инъекциями витамина B_{12} по 15 μ г через 10—15 дней и сочетании с назначением соляной кислоты и препаратов железа.

Л И Т Е Р А Т У Р А

Аринкин М. И., Клиника болезней крови и кроветворных органов, Л., 1928.

Виноградов В. В., Болезни крови и кроветворных органов, М.—Л., 1927.

Владос Х. Х., Аддисон-бирмеровская болезнь, Дисс., 1937.

Владос Х. Х. и Бондаренко Е. А., Этиология и патогенез бирмеровской анемии. Современные проблемы гематологии и переливания крови, М., 1934.

- Владос Х. Х., Терентьева Э. И., Кахетилидзе М. Г. и Чернова Т. А., Новый печеночный препарат антианемин, Клиническая медицина, 1953, т. XXX, № 11, стр. 40—44.
- Кассирский И. А., Алексеев Г. А., Болезни крови и кроветворной системы, М., 1948.
- Ковальский В. В., Значение кобальта для животного организма. В кн.: Микроэлементы в жизни растений и животных, М., 1952, стр. 436—465.
- Кудряшов Б. А., Витамины, их физиологическое и биохимическое значение, М., 1953.
- Лаптев А. А., Лечение болезни Бирмера советским камполоном. Дисс., 1946.
- Макаревич О. Б., Пернициозная анемия. Дисс., 1945.
- Яновский Д. Н., Руководство по клинической гематологии, Киев, 1951.
- Bethell F. a. oth., Cobalamin (vitamin B₁₂) and the intrinsic factor of Castle. Ann. intern. med., 1951, 35, 3, 518—528.
- Findlay Ch., Effect of vitamin B₁₂ on wound healing. Proc. soc. exp. biol. med., 1953, 82, 3, 492—495.
- Gelin G., Coirauet R. et El-Habib Bab Hamed, Vitamine B₁₂ et syndromes neuroanemiques. Ann. med., 1952, 53, 2, 172—216.
- Lederer I. et Prinzie A., La vitamine B₁₂, Le sang, 1951, 22, 6, 489—510.
- Lereboullet et Plewinage, L'utilisation en neurologie des doses massives de vitamine B₁₂ (1000 gamas par injection). Sem. Hop., 1953, 29, 37, 1849—1854.
- Lereboullet et Pluvinage, La vitamine B₁₂ en neurologie. Dix-huit mois d'experience Bull. mem. Soc. med. Hop., Paris, 1951, 67, 29/30, 1258—1263.
- Manrique I., Avitaminosis B₁₂ cardiaca comunicacion previa. Sem. med., 1952, 100, 3046, 692—693.
- Menof P., The role of vitamin B₁₂ in polyneuritis, fatty degeneration and perniciosus anaemia, S. Afr. med. J., 1951, 25, 23, 394—399.
- Smith E. L., Isolation and chemistry of vitamin B₁₂, Proc. roy soc. med., 1950, 43, 7, 535—536.
- Spies T., Suarez R. a. oth., Tentative appraisae of vitamin B₁₂ as-therapeutic agent., J. amer. med. ass., 1949, 139, 8, 520—525.
- Ungley C. C., Vitamin B₁₂ and other dietary factors in megaloblastic anaemias and in subacute combined degeneration of the cord. Proc. roy Soc. med., 1950, 43, 537—541.
- Wolff R., Karlin R. et Royer P., Sur la reserption intestinale de la vitamine B₁₂ chez l'homme, C. r. soc. biol., 1952, 146, 13/14, 1005—1008.
-

К ВОПРОСУ О КЛИНИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ ВИТАМИНА В₁₂

Н. Ф. Панкратова

Из госпитальной терапевтической клиники (дир. — действительный член Академии медицинских наук СССР проф. А. Л. Мясников) I Московского ордена Ленина медицинского института

До открытия печеночной терапии болезнь Аддисон-Бирмера (злокачественное малокровие) неизбежно приводила больных к гибели. С 1926 г., когда Майнот и Мерфи обнаружили, что на больных пернициозной анемией чрезвычайно благоприятное действие оказывает лечение сырой печенью, заболевание это утратило свою «злокачественность», и в настоящее время летальные исходы наблюдаются очень редко и связаны с несвоевременным распознаванием заболевания или неправильным лечением.

Кроме лечения сырой печенью, применяются различные экстракты из печени, вводимые внутрь и парэнтерально. Однако известно, что некоторые больные плохо переносят лечение сырой печенью, а также камполоном и другими печеночными препаратами. Введение больших доз камполонна вызывает выраженную болезненность. Естественно, что поиски исследователей были направлены на то, чтобы выделить из печеночных экстрактов такое вещество, которое бы обладало антианемическими свойствами и не имело бы побочного действия.

В 1948 г. Лестер Смитом впервые из печени было выделено кристаллическое вещество темнокрасного цвета, которое назвали витамином В₁₂. Проведенные испытания показали, что это вещество обладает сильным антианемическим действием. Кроме печени, витамин В₁₂ получен из бульона культур грибка *Streptomyces griseus*, который используется для производства стрептомицина. Суточная доза витамина В₁₂, по литературным данным, составляет 3—6 γ (0,003—0,006 mg).

Препарат вводят внутримышечно или ежедневно в указанной дозировке, или (что удобнее) два раза в неделю по 15—30 γ в зависимости от тяжести анемии. Курс лечения витамином В₁₂ составляет в среднем 3—4 недели. Общая доза на

курс 120—140 γ. Кроветворение приобретает нормобластический характер уже в первые 6 часов после введения витамина В₁₂.

Кроме чисто практического интереса, который представляет входящий в настоящее время в практику новый витамин В₁₂, вопросы, связанные с этим витамином, имеют и большое теоретическое значение, так как проливают свет на некоторые стороны патогенеза болезни Аддисон-Бирмера.

В настоящей статье мы сообщаем результаты первых наблюдений над действием отечественного препарата витамина В₁₂, полученного проф. В. Н. Букиным (Институт биохимии имени Баха Академии наук СССР).

Лечение витамином В₁₂ было проведено нами у 18 больных. В первую группу, состоящую из 11 человек, вошли больные болезнью Аддисон-Бирмера. Во вторую группу, состоявшую из 7 человек, вошли больные с другими формами анемии.

У больных болезнью Аддисон-Бирмера до лечения наблюдалось снижение гемоглобина (от 11 до 52%), уменьшение количества эритроцитов (от 430 000 до 2 900 000), явления гиперхромии (цветной показатель от 1,6 до 0,98), уменьшение количества лейкоцитов (от 1 360 до 4 300), уменьшение количества тромбоцитов (от 17 000 до 149 000).

Полисегментоядерные нейтрофилы были найдены у 6 больных. У большинства наблюдались дегенеративные изменения эритроцитов (пойкило-анизо-макроцитоз). У 6 больных в периферической крови были обнаружены мегалоциты и мегалобласты. У многих больных наблюдалось умеренное повышение билирубина крови.

Кроме этих типичных для болезни Аддисон-Бирмера изменений со стороны кроветворной системы, у наших больных наблюдались изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (боли и жжение в языке, явления глоссита, ахилия, в некоторых случаях поносы). У 8 больных из 9 имели место изменения со стороны нервной системы — явления фуникулярного миэлоза различной выраженности: в одних случаях отмечалось лишь чувство слабости в ногах и легкие парестезии, в других — значительное нарушение походки, вплоть до полной невозможности самостоятельно передвигаться, сильное нарушение глубокой чувствительности, снижение сухожильных рефлексов.

Лечение витамином В₁₂ проводилось по следующей схеме: витамин В₁₂ вводился внутримышечно в дозе 15 γ (в некоторых случаях 30 γ) 2 раза в неделю. Лечение продолжалось от 21 до 57 дней (в среднем 30 дней). Всего на курс лечения было сделано от 7 до 18 инъекций (в среднем 11 инъекций).

В результате проведенного лечения у всех наших больных аддисон-бирмеровской болезнью наблюдалось быстрое улучшение субъективного состояния и объективных показателей.

Результат лечения больных витамином В₁₂

п/п №	Фамилия больного	Диагноз	Гемоглобин в %		Эритроциты		Цветной показатель		Лейкоциты		Число инъекций	Продолжительность в днях	Примечание
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения			
1	Б-а	Болезнь Аддисон-Бирмера	11	52	450 000	3 480 000	1,6	0,93	1 500	4 000	18	57	
2	Ш-а	То же	21	60	1 340 000	3 600 000	1,0	1,0	1 360	5 000	14	38	
3	Д-и	" "	49	61	2 370 000	3 810 000	1,2	1,1	5 000	5 600	12	39	
4	Бо-ва	" "	52	64	2 540 000	3 320 000	1,3	1,2	11 100	6 700	7	21	
5	П-на	" "	39	68	1 820 000	4 330 000	1,34	0,99	3 400	4 500	13	40	
6	У-я	" "	40	62	1 950 000	4 040 000	1,2	0,96	3 200	5 900	9	28	
7	З-ая	" "	18	30	1 160 000	2 020 005	0,98	0,93	2 300	2 400	12	36	
8	Л-а	" "	46	64	2 900 000	4 200 000	1,0	0,9	3 500	6 100	9	27	
9	Л-ва	" "	43	64	1 840 000	3 900 000	1,4	1,1	4 300	6 000	10	30	
10	А-а	" "	55	60	3 000 000	4 300 000	1,2	0,83	3 540	3 730	6	18	
11	Б-ва	" "	42	62	2 380 000	3 400 000	1,0	1,0	3 200	9 000	8	24	
12	К-я	Подострый миелолейкоз; гиперхромная анемия	40	28	1 900 000	1 860 000	1,3	0,92	22 900	27 700	11	18	

13	Б-ва	Острый миелолейкоз; анемия	20	30	1 030 000	2 140 000	1,1	0,85	8 000	2 900	9	24	Комплексное лечение (витамины В ₁₂ , переливание крови, препараты железа)
14	К-на	Хронический алейкемический эритробластный миелоид; гиперхромная анемия	24	25	1 540 000	1 500 000	1,0	0,99	1 400	1 500	6	18	То же
15	Г-а	Болезнь Верльгофа; постгеморрагическая анемия	27	34	2 710 000	2 370 000	0,64	0,73	3 600	6 600	7	23	" "
16	В-а	Висцеральный сифилис; гиперхромная анемия	47	50	2 450 000	2 860 000	1,1	1,0	4 400	4 000	12	37	" "
17	А-ва	Септический эндокардит; гипохромная анемия	10	40	620 000	2 000 000	0,62	0,96	8 100	4 900	10	26	" "
18	Бу-ва	Ахилия; гастрогенная анемия	46	46	3 100 000	3 000 000	0,97	0,98	3 600	4 500	11	23	Комплексное лечение (витамины В ₁₂ , препараты железа)

Результат лечения больных витамином В₁₂

№ п/п	Фамилия больного	Диагноз	Гемоглобин в %		Эритроциты		Цветной показатель		Лейкоциты		Число инъекций	Продолжительность в днях	Примечание
			до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения			
1	Б-а	Болезнь Аддисон-Бирмера	11	52	450 000	3 480 000	1,6	0,93	1 500	4 000	18	57	
2	Ш-а	То же	21	60	1 340 000	3 600 000	1,0	1,0	1 360	5 000	14	38	
3	Д-н	" "	49	61	2 370 000	3 810 000	1,2	1,1	5 000	5 600	12	39	
4	Бо-ва	" "	52	64	2 540 000	3 320 000	1,3	1,2	11 100	6 700	7	21	
5	П-на	" "	39	68	1 820 000	4 330 000	1,34	0,99	3 400	4 500	13	40	
6	У-я	" "	40	62	1 950 000	4 040 000	1,2	0,96	3 200	5 900	9	28	
7	З-ая	" "	18	30	1 160 000	2 020 005	0,98	0,93	2 300	2 400	12	36	
8	Л-а	" "	46	64	2 900 000	4 200 000	1,0	0,9	3 500	6 100	9	27	
9	Л-ва	" "	43	64	1 840 000	3 900 000	1,4	1,1	4 300	6 000	10	30	
10	А-а	" "	55	60	3 000 000	4 300 000	1,2	0,83	3 540	3 730	6	18	
11	Б-ва	" "	42	62	2 380 000	3 400 000	1,0	1,0	3 200	9 000	8	24	
12	К-я	Подострый миелолейкоз; гиперхромная анемия	40	28	1 900 000	1 860 000	1,3	0,92	22 900	27 700	6	18	

13	Б-ва	Острый миэло- лейкоз; анемия	20	30	1 030 000	2 140 000	1,1	0,85	8 000	2 900	9	24	Комплексное лечение (витамины В ₁₂ , переливание крови, препара- ты железа) То же
14	К-на	Хронический алейкемический эритробластный миэлоз; гипер- хромная анемия	24	25	1 540 000	1 500 000	1,0	0,99	1 400	1 500	6	18	
15	Г-а	Болезнь Верль- гофа; постгемор- рагическая ане- мия	27	34	2 710 000	2 370 000	0,64	0,73	3 600	6 600	7	23	" "
16	В-а	Висцеральный сифилис; гипер- хромная анемия	47	50	2 450 000	2 860 000	1,1	1,0	4 400	4 000	12	37	" "
17	А-ва	Септический эндокардит; гипо- хромная анемия	10	40	620 000	2 000 000	0,62	0,96	8 100	4 900	10	26	" "
18	Бу-ва	Ахилия; гастро- генная анемия	46	46	3 100 000	3 000 000	0,97	0,98	3 600	4 500	11	23	Комплексное лечение (витамины В ₁₂ , препараты железа)

Проходила слабость, адинамия, улучшался аппетит, исчезало жжение в языке, поносы. Несколько медленнее исчезало нарушение походки. Снижение сухожильных рефлексов и глубокой чувствительности осталось, но в менее выраженной степени.

Что касается гематологических показателей, то в результате лечения витамином B_{12} во всех случаях болезни Аддисон-Бирмера было получено значительное увеличение количества гемоглобина и числа эритроцитов (см. таблицу). Цветной показатель в большинстве случаев снизился, явлений макро-, анизо- и пойкилоцитоза после лечения не наблюдалось. Мегалобласты и мегалоциты исчезали из крови после первых же инъекций витамина B_{12} . Количество лейкоцитов приходило к норме.

У всех больных этой группы ■ первые дни применения препарата витамина B_{12} отмечался рост числа ретикулоцитов, причем ретикулоцитарный криз наблюдался чаще на 6-й день. Таким образом, мы видим, что при болезни Аддисон-Бирмера лечение витамином B_{12} оказалось весьма эффективным.

Приведем историю болезни.

Больная У., 68 лет, находилась в клинике с 14/I по 22/II 1954 г. Клинический диагноз: болезнь Аддисон-Бирмера; полипоз желудка; пневмосклероз; подагра. При поступлении больная жаловалась на резкую общую слабость, тошноту, отсутствие аппетита, головокружение, слабость и чувство онемения в ногах, значительное нарушение походки. Больна с февраля 1952 г., когда появилась общая слабость, быстрая утомляемость, ухудшился аппетит. При рентгеноскопии желудка был обнаружен полипоз желудка. С августа 1952 г. отметила шаткость походки. В дальнейшем все указанные выше явления нарастали, больная не могла самостоятельно передвигаться. 14/I 1954 г. доставлена в нашу клинику.

Объективные данные: больная вялая, адинамичная, кожные покровы бледной окраски. Подкожножировой слой развит недостаточно, мышцы атрофичны. Со стороны органов дыхания — явления пневмосклероза. Сердце умеренно увеличено влево, кровяное давление 130/70. Сосочки языка сглажены. При рентгеноскопии желудочно-кишечного тракта обнаружен полипоз антрального отдела желудка. Со стороны нервной системы отмечалось нарушение глубокой чувствительности в дистальных отделах обеих ног и менее выраженное — ■ руках; нерезко выраженный симптом Бабинского с обеих сторон, намек на симптом Россолимо.

Анализ крови при поступлении: Нб 40%, эр. 1 950 000, цветной показатель 1,2, л. 3 200, э. 1%, п. 3%, с. 53%, лимф. 41%, мон. 2%; РОЭ 40 мм в час; макроцитоз, выраженный пойкило- и анизоцитоз; единичные мегалоциты, полисегментированные нейтрофилы, ретикулоциты 2‰. При стерильной пункции был получен мегалобластический костный мозг.

Больной проводилось лечение витамином B_{12} , вначале по 30 γ 2 раза в неделю, а затем по 15 γ; всего сделано 9 инъекций в течение 28 дней.

В результате проведенного лечения отмечалось значительное улучшение состояния больной. Постепенно прошла общая слабость, головокружение, исчезли диспептические явления, улучшился аппетит. Больная смогла самостоятельно передвигаться. В анализе крови гемоглобин повысился до 62%, эритроциты — до 4 040 000, цветной показатель снизился до 0,96, количество лейкоцитов увеличилось до 5 900, РОЭ снизилась до 10 мм в час. Морфологических изменений элементов красной крови не наблюдалось.

На 5-й день лечения витамином B_{12} количество ретикулоцитов поднялось до 180‰, затем постепенно снизилось до 7‰. После лечения яв-

ления фуникулярного миэлоза значительно уменьшились, однако легкое нарушение глубокой чувствительности осталось. Больная выписана из клиники в хорошем состоянии.

Что касается второй группы, то в нее вошли 3 больных с миэлолейкозом и анемией, один — с постгеморрагической анемией, один — с гиперхромной анемией на почве висцерального сифилиса, один — с септическим эндокардитом и гипохромной анемией и один больной с гастрогенной нормохромной анемией.

Во всех случаях этой группы лечение одним витамином B_{12} было безрезультатным. Только у одного больного септическим эндокардитом и гипохромной анемией, которому было проведено комплексное лечение (витамин B_{12} , препараты железа и переливание крови), было достигнуто улучшение состава крови.

В ы в о д ы

1. Отечественный препарат витамин B_{12} является эффективным средством для лечения больных болезнью Аддисон-Бирмера.

2. Применение препарата в дозе 30—15 γ 2 раза в неделю в течение 3—4 недель оказывалось достаточным для получения клинической и гематологической ремиссии.

3. Применение препарата не вызывает никаких побочных явлений; введение его совершенно безболезненно и в этом отношении препарат выгодно отличается от камполона.

4. Отечественный препарат витамин B_{12} может быть рекомендован к применению в широкой практике.

ВИТАМИН В₁₂ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Кандидат медицинских наук *Б. З. Данович*

Препараты, приготовленные из печени, как и сама печень, играют ведущую роль в лечении анемий. Советский камполон, так же как антианемин и препарат МЖ, почти ликвидировали смертельные исходы от анемии при болезни Аддисон-Бирмера и при так называемых пернициозноподобных анемиях. Эти препараты у различных больных действуют неодинаково; в отдельных случаях приходится прибегать к ударным дозам, которые тоже не всегда оказывают положительный эффект. Вероятнее всего, что причина различной реакции больных зависит не только от формы анемии, но и от количества в этих препаратах действенного начала.

В 1948 г. Л. Смит получил из печени вещество, которое относится к комплексу витамина В — кроветворный витамин В₁₂. Тогда же Рикс с сотрудниками получил витамин В₁₂ из жидкости, получающейся при культивировании *Streptomyces griseus*. В Советском Союзе витамин В₁₂ получен проф. В. Н. Букиным с сотрудниками в Институте биохимии имени Баха Академии наук СССР и изготавливается в ампулах для внутримышечного введения Ленинградским заводом ампулированных препаратов.

Мы применяли этот препарат внутримышечно. Раствор витамина В₁₂ окрашен в светлосиреневый цвет вследствие наличия в его составе 4,5% кобальта. Каждая ампула содержит 15 γ (0,015 мг) витамина В₁₂. Введение его безболезненно. Как известно, кобальт обладает свойством стимулировать кроветворение, но при анемиях типа Аддисон-Бирмера патологическое кроветворение под влиянием только кобальта не нормализуется. Следовательно, эффективным является только витамин В₁₂ как кроветворный витамин, а не его отдельные составные части.

По схеме Касла витамин В₁₂ должен расцениваться как внешний фактор, который может быть усвоен только при наличии внутреннего фактора — мукопротеина желудка. Последний, как известно, при анемии типа Аддисон-Бирмера не выра-

батывается
мин В₁₂. Со
усваивается
микробами
точное усво
рение в кост
патологичес
сировать пр
соответствие
водит к все
ние функций
к нарушения
анемии.

Остается
ремиссии, дл

П. В. Си
функции кост
ческой струк
тельно, надо
тор — мукоп

Поэтому
жащих его в
приводит не
но и, благо
и желудком,
ного отдела

Мы прим
наши набл
мина В₁₂ ка
дит все имен
мии типа Ад

Наши наб
ной работе п
щими анемие
вещества в о

При лече
методику: в
дневно по 15
мина В₁₂ (по
ями в один д

Результат
ставлены в т

В табл. 1
крови под вл
вошли больн
торого одно
выявлен ра

батывается измененной слизистой желудка. Поэтому витамин B_{12} , содержащийся в белках пищи, при этих анемиях не усваивается. Поступая в кишечник, витамин B_{12} поглощается микробами кишечника, способствуя их размножению. Недостаточное усвоение витамина B_{12} нарушает нормальное кроветворение в костном мозгу, извращая его функцию. Развивающееся патологическое кроветворение не может количественно компенсировать продолжающееся разрушение эритроцитов. Такое несоответствие между кроветворением и кроворазрушением приводит к все прогрессирующей анемии. Таким образом, нарушение функции слизистой фундального отдела желудка приводит к нарушению костномозгового кроветворения и последующей анемии.

Остается неясным вопрос, чем объясняются развивающиеся ремиссии, длящиеся часто месяцы и годы.

П. В. Сиповский показал, что восстановление нормальной функции костного мозга приводит к нормализации морфологической структуры слизистой желудка и его функции, а следовательно, надо полагать, вновь вырабатывается внутренний фактор — мукопротеин желудка.

Поэтому применение витамина B_{12} или препаратов, содержащих его в своем составе, при внутримышечном их введении приводит не только к нормализации функции костного мозга, но и, благодаря наличию взаимосвязи между костным мозгом и желудком, к восстановлению функции слизистой фундального отдела желудка.

Мы применили витамин B_{12} для лечения анемий. Первые наши наблюдения показывают, что эффективность витамина B_{12} как лекарственного средства во много раз превосходит все имеющиеся препараты, применяемые для лечения анемии типа Аддисон-Бирмера.

Наши наблюдения были начаты в июне 1953 г. Всего в данной работе приведены наблюдения над 20 больными, страдающими анемией в результате недостаточности гемопоэтического вещества в организме.

При лечении анемий этого типа мы выработали следующую методику: в первые два дня лечения больным вводили ежедневно по 15 γ , затем больные получали еще 4 ампулы витамина B_{12} (по 15 γ в каждой) с промежутками между инъекциями в один день. Таким образом, на курс лечения при этих анемиях вводилось 6 ампул (90 γ в течение 10 дней).

Результаты наблюдений над действием витамина B_{12} представлены в табл. 1.

В табл. 1 представлены динамические изменения в картине крови под влиянием лечения витамином B_{12} . В эту таблицу вошли больные с болезнью Аддисон-Бирмера; больной, у которого одновременно с анемией при болезни Аддисон-Бирмера выявлен рак желудка; больная, у которой наблюдалась

Таблица 1

Сводная таблица изменения периферической крови при лечении анемии витамином В₁₂

Фамилия больного	Максимум ретикуло- цитов (в %)	Гемоглобин в %			Эритроциты			Тромбоциты		
		до лечения	через 10 дней	через месяц	до лечения	через 10 дней	через месяц	до лечения	через 10 дней	через месяц
Т.	55	18	33	60	1 000 000	1 700 000	3 000 000	Единичные	60 000	99 000
И.	53	36	44	50	1 620 000	2 700 000	3 000 000	68 000	136 000	150 000
В.	26	30	42	60	1 500 000	2 500 000	3 500 000	63 000	205 000	150 000
В-а	23	30	37	50	1 500 000	2 200 000	3 360 000	100 000	220 000	224 000
Т-а	31	30	42	56	1 350 000	2 000 000	3 500 000	Единичные	125 000	115 000
М.	25	26	40	55	1 300 000	2 300 000	3 700 000	15 000	160 000	—
М-в	77	38	55	60	2 300 000	2 700 000	3 500 000	92 000	92 000	—
А.	90	46	64	71	1 770 000	3 800 000	4 200 000	—	—	—
А-н	88	53	55	70	2 540 000	3 000 000	4 200 000	12 700	90 000	132 000
Д.	65	28	41	56	1 700 000	2 500 000	3 180 000	Единичные	150 000	180 000
Б.	119	35	39	61	1 280 000	2 500 000	4 460 000	—	—	—
О.	58	33	39	50	1 800 000	2 570 000	3 000 000	32 000	150 000	132 000
С.	48	19	30	51	1 000 000	1 500 000	3 400 000	30 000	60 000	175 000
Н.	100	25	40	54	1 250 000	2 000 000	3 200 000	47 000	110 000	200 000
С-в	65	40	60	—	1 750 000	3 000 000	—	43 000	150 000	—
М-ва	38	38	48	62	2 000 000	2 000 000	3 800 000	56 000	130 000	95 000
В-ва	150	48	50	64	2 400 000	2 600 000	4 000 000	132 000	163 820	232 000
Е.	98	23	54	65	920 000	2 320 000	3 870 000	34 410	68 800	268 000
Б-ов	45	25	40	—	1 350 000	2 000 000	—	45 000	40 000	—

Большинство больных, получивших витамин В₁₂, отмечали улучшение состояния крови, что подтверждается данными анализа крови. При этом отмечалось повышение гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов. В некоторых случаях отмечалось также увеличение ретикулоцитов. Улучшение состояния крови отмечалось у большинства больных, получивших витамин В₁₂. В некоторых случаях отмечалось также увеличение ретикулоцитов. Улучшение состояния крови отмечалось у большинства больных, получивших витамин В₁₂.

мегалобластическая анемия при раке желудка; больная с анемией, развившейся после резекции желудка; двое больных с анемией, вызванной широким лентецом. Одна больная в таблицу не включена, так как поступила по поводу фуникулярного миэлоза.

У всех больных, кроме одной, через 10 дней количество эритроцитов значительно увеличилось, а при исследовании через 30 дней после начала лечения у всех больных достигло нормальных величин. Количество тромбоцитов у тех больных, у которых оно к началу лечения было очень низким, к 10-му дню достигало достаточных количеств.

В период курса лечения витамином B_{12} наши больные не получали никаких иных стимулирующих кроветворение веществ. С первого дня больные получали соляную кислоту. Препараты железа рекомендовались после конца лечения витамином B_{12} , если цветной показатель был ниже единицы. При наличии сопутствующих заболеваний проводилось соответствующее лечение.

При попытке применить гемотрансфузию в период ретикулоцитарного криза у одной больной мы получили резко выраженную реакцию с повышенной температурой и явлениями шока, но это тяжелое состояние не приостановило нормализацию кроветворения под влиянием витамина B_{12} . Приведем историю болезни.

Больная Б., 41 года, поступила в железнодорожную больницу ст. Саблино 3/II 1954 г. Считает себя больной с 1942 г., когда после большой кровопотери во время родов развилась анемия.

Впервые диагноз анемии Аддисон-Бирмера был поставлен в 1949 г., когда была госпитализирована; рецидив был в 1952 и 1953 г., лечилась инъекциями камполона и выписывалась в хорошем состоянии. С января 1954 г. снова появились головокружения, слабость, исчез аппетит; 2/II была направлена для лечения в больницу.

При поступлении больная вялая, самостоятельно не передвигается. Кожные покровы и видимые слизистые бледные с лимонножелтым оттенком; на коже отмечаются депигментированные участки. Подкожножировой слой хорошо выражен. Язык с атрофированными сосочками. Пульс 84 удара в минуту, ритмичен. Артериальное давление 120/80. Левая граница сердца на 0,5 см заходит за средне-ключичную линию. Нежный систолический шум на верхушке. В легких выявить патологию не удалось. Печень на 3 см выходит из-под края ребер, болезненна. Прощупывается болезненная нисходящая и сигмовидная кишки. Голени пастозны.

Больной начато лечение камполоном, которое она плохо переносила и эффекта от которого не было; анемия продолжала нарастать, что видно из табл. 2, отображающей динамические исследования крови. Из табл. 2 видно, что анемия нарастала до 18/II 1954 г., когда было решено применить витамин B_{12} вместо камполона, который она получала одновременно с гемотрансфузиями.

При исследовании крови 20/II, т. е. после двух инъекций витамина B_{12} по 15 γ, отчетливо вырисовывался ретикулоцитарный криз. 25/II после окончания курса лечения витамином B_{12} была проведена гемотрансфузия в количестве 50 мл. Через 40 минут после нее появился озноб, головная боль; такое состояние длилось около 2 часов. Плохое самочувствие после этого оставалось еще 2 дня, однако это не вызвало ухудшения состава крови, что видно из исследований крови после 25/II 1954 г.

Таблица 2

Динамическое исследование крови больной Б., 41 года (витамин В₁₂ вводили с 19/II 1954 г.)

Показатели	4/II	18/II	20/II	23/II	26/II	6/III	12/III	23/III
Эритроциты	1 500 000	1 280 000	1 900 000	1 630 000	2 510 000	3 100 000	3 450 000	4 450 000
Гемоглобин в %	44	35	30	34	39	50	58	61
Цветной показатель	1,46	1,45	1,15	1,06	0,78	0,8	0,85	0,7
Ретикулоциты в %	0,9	—	3,4	11,9	9,0	3,8	2,4	—
Нормобласты	—	—	10/100	2/100	—	—	—	—
Лейкоциты	2 400	—	5 400	3 150	6 000	3 800	4 300	6 000
Эозинофилы в %	—	—	—	—	—	—	—	—
Палочкоядерные нейтрофи- лы в %	1,0	—	4,0	4,0	4,0	1,0	1,0	6,0
Сегментоядерные нейтрофи- лы в %	47,0	—	2,0	3,0	3,0	—	—	3,0
Лимфоциты в %	46,0	—	49,0	39,0	75,0	56,0	47,0	51,0
Моноциты в %	5,0	—	35,0	55,0	16,0	36,2	47,0	35,0
РЭВ в мм в час	62	—	10	9	2	7	6	5
			43	11	5	3	2	2

Таким образом, в данном случае камп-лон оказался неэффек-тивным даже в сочета-нии с гемотрансфузией. Примененный витамин В₁₂ по обычной схеме вызвал ретикулоцитар-ный криз и быстрое на-растание эритроцитов. Примененная гемо-трансфузия в момент кровяного криза вызва-ла тяжелую реакцию, которая привела к рез-кому, но кратковремен-ному ухудшению обще-го состояния, но не от-разилась на нормали-зации кроветворения.

Нам кажется, что реакция на гемотранс-фузию может быть объ-яснена гемолитической неустойчивостью эри-троцитов у больных анемией типа Аддисон-Бирмера, особенно в момент ретикулоцитар-ного криза.

Мы применили ви-тамин В₁₂ больным, у которых анемия Адди-сон-Бирмера была вы-явлена впервые, а так-же при рецидивах за-болевания, причем как в том, так и в другом случае часто наблюда-лись различные сопут-ствующие заболевания, осложняющие течение анемии. Приведем исто-рию болезни.

Больная Т., 70 лет, по-ступила в железнодорож-ную больницу имени Дзер-

Таблица 2

Динамическое исследование крови больной Б., 41 года (витамин В₁₂ вводили с 19/II 1954 г.)

Показатели	4/II	18/II	20/II	23/II	26/II	6/III	12/III	23/III
Эритроциты	1 500 000	1 280 000	1 900 000	1 630 000	2 510 000	3 100 000	3 450 000	4 450 000
Гемоглобин в %	44	35	30	34	39	50	58	61
Цветной показатель	1,46	1,45	1,15	1,06	0,78	0,8	0,85	0,7
Ретикулоциты в %	0,9	—	3,4	11,9	9,0	3,8	2,4	—
Нормобласты	—	—	10/100	2/100	—	—	—	—
Лейкоциты	2 400	—	5 400	3 150	6 000	3 800	4 300	6 000
Эозинофилы в %	—	—	—	—	—	—	—	—
Палочкоядерные нейтрофи- лы в %	1,0	—	4,0	4,0	4,0	1,0	1,0	6,0
Сегментоядерные нейтрофи- лы в %	47,0	—	2,0	3,0	3,0	—	—	3,0
Лимфоциты в %	46,0	—	49,0	39,0	75,0	56,0	47,0	51,0
Моноциты в %	5,0	—	35,0	55,0	16,0	36,2	47,0	35,0
РОЭ в мм в час	62	—	10	9	2	7	6	5
			43	11	5	3	2	2

Таким образом, в данном случае кампостолон оказался неэффективным даже в сочетании с гемотрансфузией. Примененный витамин В₁₂ по обычной схеме вызвал ретикулоцитарный криз и быстрое на-растание эритроцитов. Примененная гемо-трансфузия в момент кровяного криза вызвала тяжелую реакцию, которая привела к резкому, но кратковременному ухудшению общего состояния, но не отразилась на нормализации кроветворения.

Нам кажется, что реакция на гемотрансфузию может быть объяснена гемолитической неустойчивостью эритроцитов у больных анемией типа Аддисона-Бирмера, особенно в момент ретикулоцитарного криза.

Мы применили витамин В₁₂ большим, у которых анемия Аддисон-Бирмера была выявлена впервые, а также при рецидивах заблевания, причем как в том, так и в другом случае часто наблюдались различные сопутствующие заболевания, осложняющие течение анемии. Приведем историко болезни.

Большая Т., 70 лет, поступила в железнодорожную больницу имени Дзержинского

жизни
диагн
У

стствие
сая,
похуд
стоят
посто
К

Пудльс
85/55.
на вер
ными
выступ
край с
выявле
Пр

следов
кислот
венног
ра, под
Ми

элоцитт
палочкк
озиноф
0,8%, м
21%, эр
0,2%, м

Дин
Вит

во выри
шедшим
ретикул
лась тер
количест
растание

Как
по начал
макроцит
второй и
сонница.
свободно

При
пы, отл
ющих з

Боль
дорожной
тит, желч

после При
большой о
тушной о

В про
ративному
раз по пор
операции
бледи
Состо
повышенн

9*

жинского 22/XII 1953 г. в хирургическое отделение с предположительным диагнозом: рак желудка, субкомпенсированный порок сердца.

Жалобы больной при поступлении: резкая слабость, тошнота, отсутствие аппетита, бессонница, неустойчивый стул. Считает себя больной 4 месяца, когда появилась все нарастающая слабость, отвращение к пище, похудание, бессонница. Состояние больной было крайне тяжелым, самостоятельно передвигаться не могла, даже в постели не могла двигаться без посторонней помощи.

Кожные покровы и видимые слизистые бледны, с желтушным оттенком. Пульс 80 ударов в минуту, с экстрасистолами. Артериальное давление 85/55. Сердце увеличено в поперечнике, тоны глухие, систолический шум на верхушке. Над легкими коробочный звук, дыхание жесткое с рассеянными сухими хрипами. Живот мягкий, брюшная стенка дряблая, печень выступает из-под края ребер на 3 см, слегка болезненна. Прощупывается край селезенки. При осмотре невропатологом органической патологии не выявлено.

При рентгеноскопии выявлены явления атрофического гастрита. При исследовании желудочного сока обнаружено отсутствие свободной соляной кислоты. Детальное обследование больной отклонило диагноз злокачественного новообразования. Был поставлен диагноз болезни Аддисона-Бирмера, подтвержденный миелограммой.

Миелограмма от 4/I 1954 г.: миелобласты 3,6%, промиелоциты 1%, миелоциты нейтрофильные 10%, миелоциты эозинофильные 0,8%, юные 11,2%, палочкоядерные нейтрофилы 13%, сегментоядерные нейтрофилы 16,8%, эозинофилы 1,2%, лимфоциты 3%, моноциты 0,2%, плазматические клетки 0,8%, мегакарициты 0, проэритробласты 3%, эритробласты базофильные 21%, эритробласты полихроматофильные 12%, эритробласты оксифильные 0,2%, мегалобласты 2%, клетки деления 1,2%. Билирубин крови 1,85 мг%.

Динамическое исследование крови отображено в табл. 3.

Витамин В₁₂ был применен с 4/I 1954 г. Как видно из табл. 3, отчетливо вырисовывалась гиперхромная анемия с количеством эритроцитов, дошедшим до 1 000 000, с резким уменьшением гемоглобина, тромбоцитов, ретикулоцитов и лейкоцитов. После второй инъекции витамина В₁₂ появилась тенденция к нарастанию эритроцитов и гемоглобина. На 10-й день количество эритроцитов и гемоглобина значительно увеличилось и это нарастание продолжалось весь период наблюдения за больной.

Как в данном случае, так и у всех других больных мы могли отметить до начала лечения витамином В₁₂ пойкило-анизоцитоз, полихроматофилию, макроцитоз и полисегментацию нейтрофилов. Самочувствие больной после второй инъекции значительно улучшилось, появился аппетит, исчезла бессонница. Больная была выписана в хорошем состоянии, самостоятельно свободно передвигалась.

Приведем историю болезни другой больной из этой группы, отличающейся наличием тяжелых осложняющих сопутствующих заболеваний.

Больная В., 66 лет, поступила в терапевтическое отделение железнодорожной больницы имени Дзержинского 24/VII 1954 г. с диагнозом: гепатит, желчнокаменная болезнь.

При поступлении жалобы: боли в правом подреберье, появляющиеся после еды, запоры, диспептические явления, потеря аппетита. Считала себя больной около месяца, когда появились боли в правом подреберье и желтушное окрашивание склер и кожных покровов. Стул был окрашен.

В прошлом воспаление легких, часто грипп. Дважды подвергалась оперативному вмешательству: первый раз по поводу кисты яичника и второй раз по поводу желчнокаменной болезни; уточнить характер произведенной операции нам не удалось.

Состояние больной тяжелое, питание пониженное, кожные покровы бледные, сухие, иктеричные. Самостоятельно не передвигается, температура повышенная. Пульс 80 ударов в минуту, аритмичен, с отдельными экстра-

Таблица 3

Динамическое исследование крови больной Т., 70 лет (витамин В₁₂ вводили с 4/1 1954 г.)

Показатели	4/1	6/1	9/1	14/1	18/1	22/1	25/1	29/1	5/II	8/II	12/II
Эритроциты	1 000 000	1 340 000	1 200 000	1 700 000	2 000 000	2 730 000	3 000 000	3 460 000	3 000 000	3 000 000	3 300 000
Гемоглобин в %	18	25	24	33	40	38	35	52	48	60	55
Цветной пока- затель	0,9	0,9	1,0	0,9	1,0	0,7	0,6	0,76	0,8	1,0	0,8
Ретикулоциты в %	Едини- чные в препа- рате	Едини- чные в препа- рате	5,0	2,5	2,0	—	2,2	1,6	—	—	—
Тромбоциты	То же	То же	36 000	60 000	70 000	—	75 000	125 000	—	99 000	—
Лейкоциты	3 000	3 000	4 000	4 000	4 000	5 000	5 000	4 000	4 000	3 000	4 800
Базофилы в %	0	—	0	0	0	0	0	1,0	0	0	0
Эозинофилы в %	3,0	—	2,0	4,0	1,0	5,0	2,0	4,0	8,0	3,0	1,0
Палочкоядер- ные нейтро- филы в %	1,0	—	1,0	2,0	2,0	2,0	1,0	3,0	2,0	2,0	5,0
Сегментоядер- ные нейтро- филы в %	64,0	—	69,0	58,0	75,0	66,0	68,0	60,0	54,0	53,0	58,0
Лимфоциты в %	27,0	—	26,0	30,0	16,0	21,0	20,0	28,0	32,0	35,0	35,0
Моноциты в %	5,0	—	2,0	6,0	6,0	6,0	9,0	4,0	4,0	7,0	1,0
РЭО в мм в час	5	16	35	5	4	25	15	11	25	20	15

Интер-
поступлен
левого ру-
но с лив-
сердце. П-
жидкости.
Остаточная
операции бы-
лезню, бо-
Ванну
в организм
что мы, ка-
как печень,
Одновре-
то 30%, а
тов и тромб
оказало бы-
Сочетан-
как печен-
рином пос-
что мы, ка-
в организм
Ванну
лезню, бо-
операции бы-
Одновре-
то 30%, а
тов и тромб
оказало бы-
Сочетан-
как печен-
рином пос-
что мы, ка-
в организм
Ванну
лезню, бо-
операции бы-

систолами. Артериальное давление 100/40. Выраженная пульсация периферических сосудов. Сердце увеличено в поперечнике. Звук над легкими приглушенно-тимпанический, подвижность легочных краев ограниченная, дыхание жесткое с разбросанными сухими и влажными хрипами. Живот вздут, печень на 3 см ниже края реберной дуги по средне-ключичной линии, болезненная. На брюшной стенке два рубца после операции.

При рентгеноскопии: явления фиброза и эмфиземы легких. Диафрагма ограниченно подвижна. Сердце увеличено в поперечнике, аорта расширена, тень ее значительно усилена. При рентгеноскопии желудка — гипопластический гастрит. Невропатологом установлена резкая астения и склероз сосудов головного мозга. Сахарная кривая гипергликемическая, билирубин крови 0,78 мг%, уробилин в моче — норма. Гематологически — картина пернициозной анемии.

На основании проведенных исследований поставлен диагноз: болезнь Аддисон-Бирмера, ангиохолит, гепатит, желчнокаменная болезнь и двусторонняя очаговая пневмония. Динамическое исследование крови показано в табл. 4.

В табл. 4 обращает на себя внимание увеличенное количество лейкоцитов с нейтрофильным сдвигом, что должно было найти объяснение, так как при анемии Аддисон-Бирмера обычно наблюдается лейкопения, нейтропения и лимфоцитоз.

Мы считали, что причина необычной картины белой крови лежит в наличии двусторонней пневмонии и воспалительных изменений в печени и желчном пузыре. Примененный витамин B₁₂ и пенициллин оказали положительный терапевтический эффект. Когда начала нормализоваться функция костного мозга, лейкоцитоз увеличился, появились молодые элементы белой крови, что мы объяснили обычной реакцией организма на воспалительный процесс. Интересно отметить, что нарастание количества эритроцитов протекало несколько замедленно. Причина такой реакции организма, по нашему мнению, лежала в воспалительных изменениях в печеночной паренхиме.

Спустя год, 13/IX 1954 г., эта больная поступила повторно. Из анамнеза выяснилось, что после выписки она себя чувствовала хорошо. За 3 дня до повторного поступления у больной появился острый приступ болей в правом подреберье; применяла грелку, вызвавшую ожог кожных покровов брюшной стенки. При осмотре отмечается отчетливая иктеричность кожных покровов и слизистых. В моче желчные пигменты отсутствуют, уробилин+++. Билирубин крови 0,63 мг%. Печень попрежнему увеличена и болезненна.

Одновременно наступил рецидив анемии. Количество гемоглобина упало до 30%, а количество эритроцитов — до 1 500 000, количество ретикулоцитов и тромбоцитов также снизилось. Повторное лечение витамином B₁₂ вновь оказало быстрый положительный лечебный эффект.

Сочетание анемии с поражением печени отягощает течение анемии, так как печень, как известно, играет большую роль в кроветворении. При вторичном поступлении вновь отмечался лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, что мы, как и прежде, объясняли наличием воспалительных изменений в организме.

Ввиду частых рецидивов болей, связанных с желчнокаменной болезнью, больная по ликвидации анемии была подвергнута операции, при которой был удален желчный пузырь с множеством камней в нем. Послеоперационное течение гладкое.

Интересно отметить, что некоторые больные отмечали при поступлении резкие боли в сердце с иррадиацией в спину и левую руку. Под влиянием лечения витамином B₁₂ одновременно с ликвидацией анемии исчезли у этих больных и боли в сердце. По нашим наблюдениям, лечебный эффект был положительным, несмотря на наличие сопутствующих болезней, осложняющих течение основного заболевания. По мере ликви-

Таблица 4

Динамическое исследование крови больной В., 66 лет (витамины В₁₂ вводили с 31/VII 1953 г.)

Показатели	29/VII	1/VIII	3/VIII	6/VIII	10/VIII	13/VIII	18/VIII	22/VIII	27/VIII	1/IX
Эритроциты	1 500 000	1 500 000	1 600 000	2 000 000	2 500 000	2 350 000	2 500 000	3 000 000	3 000 000	3 500 000
Гемоглобин в %	30	28	32	40	42	43	50	55	54	60
Цветной показатель . . .	1,0	0,9	1,0	1,0	0,8	0,8	1,0	0,9	0,9	0,86
Ретикулоциты в % . . .	Едини- чные	0,7	0,5	2,6	2,4	—	0,1	—	—	—
Тромбоциты	63 000	75 000	96 000	160 000	205 000	205 000	175 000	195 000	150 000	—
Нормобласты	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Эритробласты	0	0	1/100	1/100	0	0	0	0	0	0
Мегалобласты	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Лейкоциты	7 000	7 000	9 000	10 000	12 000	5 000	8 000	11 000	7 000	9 400
Базофилы в %	2,0	1,0	0	0	0	1,0	1,0	1,0	1,0	0
Эозинофилы в %	3,0	1,0	1,0	1,0	0	2,0	1,0	2,0	1,0	1,0
Миелоциты в %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Юные в %	0	0	0	1,0	0	0	0	0	0	0
Палочкоядерные ней- трофилы в %	3,0	2,0	1,0	3,0	7,0	2,0	7,0	4,0	3,0	3,0
Сегментоядерные ней- трофилы в %	73,0	80,0	83,0	86,0	79,0	71,0	70,0	68,0	72,0	67,0
Лимфоциты в %	16,0	13,0	13,0	8,0	13,0	19,0	18,0	23,0	18,0	26,0
Моноциты в %	3,0	3,0	2,0	1,0	1,0	5,0	13,0	2,0	5,0	3,0
РОЭ в мм в час	71	44	38	30	53	46	46	6	31	27

дации анемии под влиянием витамина В₁₂ течение сопутствующего заболевания стало более благоприятным.

Как мы уже упоминали, витамин В₁₂ был применен также у больных с рецидивами анемии Аддисон-Бирмера.

И в этой группе применение витамина В₁₂ давало быстрый и хороший эффект. Как и при первично выявленных анемиях, быстро наступал ретикулоцитарный криз, нарастало количество эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов. Все больные выписаны в хорошем состоянии.

Большой интерес представляют больные, у которых на фоне анемии Аддисон-Бирмера было выявлено раковое новообразование желудка.

Приведем пример.

Больной С., 70 лет, поступил в железнодорскую больницу имени Дзержинского 13/V 1954 г. Жалобы больного: слабость, одышка, головокружение. Анемия впервые появилась в 1948 г., неоднократно стационарно лечился камполон с хорошим эффектом. Последний раз лежал в больнице в ноябре 1953 г.; был выписан в хорошем состоянии. Вновь ухудшение началось в мае 1954 г. Состояние больного при поступлении было удовлетворительным. Кожные покровы и слизистые бледные. Пита-

Таблица 5
Динамическое исследование крови больного С., 70 лет (витамин В₁₂ вводили с 14/V 1954 г.)

Показатели	14/V	15/V	17/V	20/V	24/V	26/V
Эритроциты	1 750 000	1 900 000	1 760 000	1 910 000	2 500 000	3 000 000
Гемоглобин в %	40	42	38	43	46	60
Цветной показатель	1,0	1,1	1,0	1,0	0,8	1,0
Ретикулоциты в %	0,5	0,3	0,7	4,0	6,5	1,8
Тромбоциты	43 000	44 000	51 000	50 000	120 000	150 000
Нормобласты	1/100	—	3/100	0	0	0
Лейкоциты	4 000	4 000	5 000	4 000	5 000	7 000
Эозинофилы в %	1,0	1,0	2,0	2,0	1,0	1,0
Палочкоядерные нейтрофилы в %	1,0	1,0	1,0	2,0	3,0	2,0
Сегментоядерные нейтрофилы в %	59,0	56,0	58,0	52,0	62,0	59,0
Лимфоциты в %	37,0	40,0	36,0	40,0	28,0	34,0
Моноциты в %	2,0	2,0	3,0	4,0	6,0	4,0
РЭ в мм в час	13,0	23,0	21,0	11,0	3,0	3,0

дации анемии под влиянием витамина B₁₂ течение сопутствующего заболевания стало-вилось более благопри-ятным.

Как мы уже упоми-нали, витамин B₁₂ был применен также у боль-ных с рецидивами ане-мии Аддисон-Бирмера.

И в этой группе при-менение витамина B₁₂ давало быстрый и хо-роший эффект. Как и при первично выявлен-ных анемиях, быстро наступал ретикулоци-тарный криз, нарастало количество эритроци-тов, гемоглобина и тромбоцитов. Все боль-ные выписаны в хоро-шем состоянии.

Большой интерес представляют больные, у которых на фоне ане-мии Аддисон-Бирмера было выявлено рако-вое новообразование желудка.

Приведем пример.

Больной С., 70 лет, поступил в железнодорож-ную больницу имени Дзер-жинского 13/V 1954 г. Жа-лобы больного: слабость, одышка, головокружение. Анемия впервые появилась в 1948 г., неоднократно ста-ционарно лечился камполо-ном с хорошим эффектом. Последний раз лежал в больнице в ноябре 1953 г.; был выписан в хорошем со-стоянии. Вновь ухудшение началось в мае 1954 г. Со-стояние больного при посту-плении было удовлетвори-тельным. Кожные покровы и слизистые бледные. Пита-

Т а б л и ц а 5
Динамическое исследование крови больного С., 70 лет (витамин B₁₂ вводили с 14/V 1954 г.)

Показатель	14/V	15/V	17/V	20/V	24/V	26/V
Эритроциты	1 750 000	1 900 000	1 760 000	1 910 000	2 500 000	3 000 000
Гемоглобин в %	40	42	38	43	46	60
Цветной показатель	1,0	1,1	1,0	1,0	0,8	1,0
Ретикулоциты в %	0,5	0,3	0,7	4,0	6,5	1,8
Тромбоциты	43 000	44 000	51 000	50 000	120 000	150 000
Нормобласты	1/100	—	3/100	0	0	0
Лейкоциты	4 000	4 000	5 000	4 000	5 000	7 000
Эозинофилы в %	1,0	1,0	2,0	2,0	1,0	1,0
Палочкоядерные нейтрофилы в %	1,0	1,0	1,0	2,0	3,0	2,0
Сегментоядерные нейтрофилы в %	59,0	56,0	58,0	52,0	62,0	59,0
Лимфоциты в %	37,0	40,0	36,0	40,0	28,0	34,0
Моноциты в %	2,0	2,0	3,0	4,0	6,0	4,0
РОЭ в мм в час	13,0	23,0	21,0	11,0	3,0	3,0

ние понижено. Пульс ритмичен, удовлетворительного наполнения, 80 ударов в минуту. Артериальное давление 140/70. Реакция Вассермана отрицательная.

При рентгеноскопии выявлено: ■ легких фиброзная тяжистость. Сердце увеличено в поперечнике, аорта расширена и уплотнена.

При исследовании желудка ■ верхней трети его отмечается образование, которое занимает среднюю треть и антральную часть желудка. Таким образом, у данного больного рецидив анемии Аддисон-Бирмера протекал со злокачественным новообразованием желудка (диагноз рака желудка был подтвержден оперативным вмешательством, произведенным в январе 1955 г.).

Исследование крови (табл. 5) соответствует анемии Аддисон-Бирмера.

Примененный с 14/V 1954 г. витамин B_{12} почти нормализовал состав крови; ретикулоцитарный криз несколько задержался, но его появление совпало с увеличением количества эритроцитов.

Положительный эффект мы наблюдали также при мегалобластической анемии при раке желудка. Приведем пример.

Больная М-ва, 68 лет, поступила в железнодорожную больницу имени Дзержинского 23/III 1954 г. При поступлении жалобы на резкую слабость, головокружение, периодически сжимающие боли в сердце, одышку, запоры. Одышку заметила около 5 лет назад. Ухудшение состояния наступило недавно, перестала самостоятельно передвигаться, появились отеки на ногах. В прошлом имелся острый ревматизм и малярия.

При поступлении состояние тяжелое. Отмечается резкая бледность кожных покровов. Лицо одутловато. Подняться с постели не может ввиду слабости и головокружения. Подкожный жировой слой развит удовлетворительно. Нижние конечности отечны. Пульс аритмичен, 68 ударов в минуту. Сердце расширено в поперечнике, тоны глухие. Над легкими коробочный звук; дыхание ослаблено, с небольшим количеством хрипов в нижних отделах легких. Живот мягкий, прощупывается безболезненный край печени.

Невропатологом органических изменений со стороны нервной системы не выявлено. Повторные рентгенологические исследования желудка выявили наличие новообразования в кардиальном его отделе.

Нарастающая анемия с высоким цветным показателем, лейкопенией и т. д. (табл. 6), позволили считать, что анемия развилась вследствие ракового новообразования желудка.

Анемия у этой больной сопровождалась ретикулоцитозом, что не укладывалось в течение обычной анемии при болезни Аддисон-Бирмера. Было проведено лечение витамином B_{12} .

Реакция на витамин B_{12} была необычной. В период курса лечения почти не изменилось количество эритроцитов, наоборот, в первый период количество их даже несколько уменьшилось. Наше предположение, что анемия связана с раковым новообразованием фундального отдела желудка, вызвавшим атрофический процесс в последнем, не объясняло отсутствие эффекта от лечения витамином B_{12} в период инъекции, если рассматривать воздействие витамина B_{12} у таких больных только как замещающую терапию, а развитие анемии как следствие только морфологических изменений в слизистой. Поздняя реакция показывает, что в данном случае мы имели угнетение функции слизистой желудка и костного мозга в результате ракового новообразования. Витамин B_{12} снял нарушение кроветворения в костном мозгу, что, повидимому, отразилось и на

Таблица 6

Динамическое исследование крови больной М-вой, 68 лет (витамин В₁₂ вводили с 7/IV 1954 г.)

Показатели	6/IV	8/IV	9/IV	10/IV	12/IV	14/IV	17/IV	23/IV	19/V
Эритроциты	2 000 000	1 800 000	2 000 000	1 600 000	1 700 000	1 870 000	2 030 000	2 570 000	3 800 000
Гемоглобин в %	38	34	35	39	41	38	48	50	62
Ретикулоциты в %	1,7	1,4	—	2,3	3,8	2,2	3,5	0,3	—
Цветной показатель	0,9	0,9	0,87	1,2	1,2	1,0	1,2	1,0	0,8
Тромбоциты	56 000	60 000	100 000	80 000	80 000	100 000	130 000	150 000	95 000
Нормобласты	1/100	1/100	1/100	1/100	1/100	1/100	0	0	0
Эритробласты	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Мегалобласты	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Лейкоциты	3 000	2 300	5 000	4 000	2 800	4 000	4 400	4 000	4 500
Базофилы в %	0	0	0	0	0	0	1,0	0	0
Эозинофилы в %	4,0	4,0	6,0	3,0	2,0	6,0	2,0	3,0	2,0
Юные в %	0	0	0	1,0	1,0	1,0	1,0	0	0
Палочкоядерные нейтрофи- лы в %	4,0	1,0	1,0	2,0	3,0	2,0	4,0	3,0	2,0
Сегментоядерные нейтрофи- лы в %	45,0	37,0	30,0	44,0	33,0	40,0	54,0	62,0	48,0
Лимфоциты в %	44,0	55,0	60,0	45,0	54,0	35,0	29,0	26,0	40,0
Моноциты в %	3,0	3,0	3,0	5,0	7,0	7,0	9,0	6,0	8,0
РОЭ в мм в час	40	60	30	42	23	25	21	27	12

функции фундального отдела желудка. Поэтому, хотя и несколько позже обычного, но наступила относительная нормализация состава крови.

К этой же группе мы можем отнести больную В-ву.

Больная В-ва, 50 лет, поступила в больницу при объединенной поликлинике Октябрьской железной дороги 6/1 1955 г.

В 1951 г. у больной был резецирован желудок; после этой операции состояние хорошее. В декабре 1954 г. отмечается ухудшение самочувствия, а при рентгеноскопии желудка была выявлена пептическая язва. При исследовании крови обнаруживается анемия с высоким цветным показателем. Динамические изменения миелограммы отображены в табл. 7.

Таблица 7

Миелограмма больной В-вой

Показатели ■ %	14/1 1955 г.	7/II 1955 г.
Миэлобласты	0,2	0,2
Промиелоциты	3,2	8,0
Миэлоциты эозинофильные	0,5	2,0
нейтрофильные	8,0	11,6
Юные	9,2	12,0
Палочкоядерные нейтрофилы	14,0	14,0
Сегментоядерные нейтрофилы	11,4	17,2
Лимфоциты	7,2	5,8
Моноциты	0,2	0,2
Эозинофилы	2,5	3,0
Базофилы	0,2	0,2
Проэритробласты	0,2	1,8
Эритробласты базофильные	0,2	3,0
Эритробласты полихроматофильные	1,5	5,0
Эритробласты оксифильные	6,0	9,2
Промегалобласты	1,6	—
Мегалобласты базофильные	6,0	—
Мегалобласты полихроматофильные	6,4	—
Мегалобласты оксифильные	6,5	—
Ретикулоцитарные клетки	0,4	0,2
Голые ядра	3,6	4,0
Плазматические клетки	1,0	0,2
Митоз	0,4	—
Клетки Боткина-Гумпрехта	9,6	2,0
Клетки Феррата	0	0,2

Таким образом, у данной больной под влиянием витамина В₁₂ в дозе 75 γ (за курс лечения было введено всего 5 ампул витамина В₁₂) произошли поразительные изменения в костном мозгу. Также улучшился состав периферической крови: гемоглобин с 46% повысился до 65%; эритроциты с 2 510 000 возросли до 3 730 000.

Необходимо добавить, что у этой больной обнаруживались изменения в нервной системе, проявляющиеся поражением периферических нервных стволов. Предпринятое лечение витамином В₁₂ оказало положительный эффект.

Таким образом, при лечении витамином В₁₂ мы получаем положительный эффект не только при анемиях, сопровождающих болезнь Аддисон-Бирмера, но и при других анемиях, вызванных органическими изменениями в желудке.

В начале этой статьи была приведена история болезни больной Б., у которой камполон не вызывал активизации кроветворения и только применение витамина В₁₂ привело к нормализации кроветворения. Это еще более отчетливо было выражено у больной О-ой.

Больная О-ая, 76 лет, поступила в железнодорожную больницу имени Дзержинского 29/V 1954 г.

Жалобы: общая слабость, головокружение, отсутствие аппетита, летание мушек перед глазами, пошатывание в стороны, ощущение онемения пальцев рук. Болезнь Аддисон-Бирмера была выявлена впервые в 1951 г. лечилась камполоном в стационарных условиях; после выписки систематически принимала печеночный экстракт, чувствовала себя хорошо.

С осени 1954 г. стала чувствовать себя хуже, начала нарастать анемия, повысилась температура до 38°. В прошлом перенесла корь, дизентерию, брюшной тиф. Больная с трудом передвигается ввиду слабости. Кожные покровы и слизистые бледные. Язык сухой, сосочки сглажены. Пульс 72 удара в минуту, ритмичен, удовлетворительного наполнения. Артериальное давление 100/70. Сосуды уплотнены. Сердце увеличено в поперечнике, тоны глухие, на груди систолический шум. В легких выраженные явления эмфиземы. Живот мягкий, наибольшая болезненность по ходу толстого кишечника. Печень и селезенка не прощупывались.

2/VI 1954 г. выявилась очаговая пневмония. Картина крови (табл. 8) соответствовала анемии при болезни Аддисон-Бирмера.

С 29/V 1954 г. был назначен камполон, вначале по 2 мл ежедневно. Ввиду отсутствия эффекта и ухудшения картины крови 2/VI было введено 8 мл камполон, а в последующие дни — по 4 мл. Как видно из табл. 8, применение ударных доз также не вызвало улучшения состава крови и с 5/VI был применен витамин В₁₂ в обычных дозах по нашей методике. После 2-й инъекции витамина В₁₂ появилось нарастание количества ретикулоцитов, а затем эритроцитов и гемоглобина. Увеличение количества эритроцитов и гемоглобина продолжалось и после выписки больной.

Таким образом, при формах анемии, не поддающихся лечению камполоном, при болезни Аддисон-Бирмера мы получили хороший быстрый лечебный эффект от витамина В₁₂.

Значительный интерес представляют больные, страдающие фуникулярным миэлозом при болезни Аддисон-Бирмера. Всего под нашим наблюдением находилось трое таких больных.

Больная С-ва, 54 лет, поступила в железнодорожную больницу имени Дзержинского в Ленинграде 11/II 1954 г. с диагнозом: пернициозная анемия, компенсированная глаукома, катаракта левого глаза.

Больная жаловалась на сильную слабость, головокружение, летание мушек перед глазами, потемнение в глазах, головные боли, одышку, сердцебиение, сухой кашель, отсутствие аппетита, ухудшение зрения.

Малокровием страдает с 1942 г., неоднократно лечилась в больничных условиях, последний раз в 1952 г. По поводу глаукомы была оперирована в 1948 г.

Таблица 8

Динамическое исследование крови больной О-ой, 76 лет (витамин В₁₂ вводили с 5/VI 1954 г.)

Показатели	25/V	31/V	2/VI	3/VI	5/VI	7/VI	9/VI	12/VI	16/VI	21/VI	17/VII	2/IX
Эритроциты . . .	2 500 000	2 240 000	2 000 000	1 600 000	1 800 000	1 800 000	2 000 000	2 500 000	2 570 000	3 000 000	3 500 000	3 670 000
Гемоглобин в %	48	43	36	35	33	33	37	38	39	50	50	60
Цветной показате- ль	0,96	0,97	0,9	1,0	0,9	0,9	0,9	0,75	0,7	0,8	0,7	0,83
Ретикулоциты в %	—	0,1	Едини- чные	0,2	0,2	0,7	5,8	2,7	1,4	1,5	—	0,6
Тромбоциты . . .	—	Едини- чные	30 000	27 000	30 000	90 000	100 000	1 120 000	150 000	132 000	—	75 000
Лейкоциты . . .	3 000	3 400	5 000	3 000	4 800	4 000	8 400	5 000	5 000	5 000	6 000	4 000
Эозинофилы в %	4,0	4,0	2,0	2,0	1,0	2,0	5,0	3,0	6,0	4,0	2,0	1,0
Палочкоядерные нейтрофилы в %	2,0	2,0	4,0	1,0	2,0	3,0	1,0	4,0	1,0	2,0	2,0	5,0
Сегментоядерные нейтрофилы в %	51,0	62,0	60,0	66,0	76,0	67,0	70,0	67,0	74,0	68,0	66,0	65,0
Лимфоциты в %	40,0	30,0	32,0	28,0	19,0	21,0	18,0	18,0	16,0	24,0	26,0	26,0
Моноциты в %	3,0	2,0	2,0	3,0	2,0	7,0	6,0	8,0	3,0	2,0	4,0	3,0
РОЭ в мм в час	25	40	42	40	60	60	58	66	30	27	20	10

В. Держин
больной:
них коне
Боль
болезни
июле 194
кампотон
Тельном
В 195
ных усло
кампотон
В 195
быстро пр
занные пр
неуверенн
задний пр
В прошле
таких нар
В мае
кампотон
ния, связа
денцию к
При
осторожн
точно, оте
мишен, оте
нет. Сердц
кий. Держ
у ребе
патологич
желудочн
Исследо
казатель

В прошлом перенесла корь, сыпной тиф, ангину, 5 раз воспаление легких, дизентерию. Кроме того, было осколочное ранение в живот. Многократно рожала; климактерический период наступил на 41-м году жизни.

Питание удовлетворительное, кожные покровы и слизистые бледны. Во рту осталось 8 зубов, из них часть кариозных. Пульс 92 удара в минуту, слабый с отдельными экстрасистолами. Артериальное давление 100/60. Небольшое увеличение сердца влево, тоны глухие, систолический шум на верхушке, акцентов нет. Повышенная температура держалась до 5/III 1954 г.

Осмотр окулиста: оперированная двусторонняя глаукома, помутнение хрусталика левого глаза. Невропатолог выявил начальные явления фуникулярного миелоза. Проведено лечение витамином B₁₂ с 3/III 1954 г.

Динамические исследования крови (табл. 9) показывают, что ретикулоцитарный криз наступил после второй инъекции, нарастание количества гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов продолжалось после окончания курса лечения витамином B₁₂. Явления фуникулярного миелоза прошли, состояние больной значительно улучшилось, и она была выписана.

Вторая больная еще и сейчас находится под наблюдением и систематическим лечением, так как фуникулярный миелоз у нее имеет сравнительно большую давность и вызвал, повидимому, значительные необратимые изменения.

Больная П-ая, 52 лет, поступила в железнодорожную больницу имени Дзержинского 4/X 1954 г. по поводу фуникулярного миелоза. Жалобы больной: общая слабость, головокружение, головные боли, онемение нижних конечностей, плохой аппетит.

Больна с 1949 г., когда ввиду частых приступов желчнокаменной болезни была оперирована. Операция была произведена в феврале, а в июле 1949 г. у больной развилась тяжелая анемия. Стационарно лечилась камполоном. Состояние улучшилось, и она была выписана в удовлетворительном состоянии.

В 1950 г. снова усилилась анемия, лечилась камполоном в стационарных условиях. С этого времени периодически дома проводится терапия камполоном и гепатокрином.

В 1954 г. перестала систематически принимать камполон, появились быстро проходящие ощущения онемения пальцев рук и ног. В феврале указанные явления стали прогрессировать, захватили обе ноги, походка стала неуверенной (ходила, как на ходулях), одновременно онемение охватывало задний проход и влагалище и распространилось на крестцовую область. В прошлом (1941) у больной был ушиб позвоночника, однако при этом таких нарушений не было.

В мае—июне 1954 г. стала нарастать анемия; больная начала лечиться камполоном и витамином B₁. Кровь значительно улучшилась, но нарушения, связанные с фуникулярным миелозом, оставались и даже имели тенденцию к прогрессированию.

При поступлении состояние больной средней тяжести, с трудом, очень осторожно больная передвигает ноги. Подкожножировой слой развит избыточно, отеков на нижних конечностях нет. Пульс 68 ударов в минуту, ритмичен, удовлетворительного наполнения. Артериальное давление 120/80.

Сердце несколько расширено в поперечнике, тоны глухие, акцентов нет. Легкие без патологических изменений. Живот увеличен в объеме, мягкий, умеренно болезнен в правом подреберье, селезенка прощупывается у реберного края. Стул и мочеотделение нормальные. Исследование мочи патологии не выявило. В кале яйца глистов не найдены. При исследовании желудочного содержимого свободная соляная кислота не обнаружена.

Исследование крови от 5/X 1954 г.: Hb 66%, эр. 4 000 000, цветной показатель 0,8, ретикулоцитов 1%, тромбоцитов 160 000, л. 6 000, э. 3%, п. 3%.

Таблица 9

Динамическое исследование крови больной С-ой, 54 лет (витамин В₁₂ вводили с 3/IV 1954 г.)

Показатели	2/IV	5/IV	9/IV	13/IV	17/IV	24/IV	30/IV	5/V
Эритроциты	1 000 000	1 030 000	1 130 000	1 500 000	2 000 000	2 700 000	2 500 000	3 400 000
Гемоглобин в %	19	22	27	30	40	43	42	51
Цветной показатель	0,9	1,1	1,2	1,0	1,0	0,8	0,8	0,75
Ретикулоциты в %	Единичные	1,0	4,8	4,0	1,7	1,8	—	—
Тромбоциты	30 000	20 000	15 000	60 000	90 000	90 000	—	125 000
Нормобласты	0	12/100	3/100	0	0	0	2/100	0
Эритробласты	0	14/100	0	0	0	0	0	0
Мегалобласты	0	0	0	0	0	0	0	0
Лейкоциты	2 000	2 800	3 000	3 000	3 000	3 000	3 000	5 000
Эозинофилы в %	10,0	8,0	3,0	3,0	6,0	3,0	5,0	16,0
Юные в %	0	1,0	0	0	0	1,0	0	0
Палочкоядерные нейтрофилы в %	1,0	6,0	3,0	3,0	4,0	4,0	7,0	5,0
Сегментоядерные нейтрофилы в %	53,0	54,0	59,0	64,0	46,0	66,0	59,0	55,0
Лимфоциты в %	30,0	28,0	30,0	28,0	36,0	16,0	25,0	20,0
РОЭ в мм в час	22	78	70	8	5	10	10	12

с. 56%, л
вали при
типопласт
При
в
глаза,
Движения
заметно н
гических
с L₁, что
нигальной
но-суставн
гическая.
Получ
тяжелой ф
в приеме
вивающим
шением со
Кампо
Исходя из
ствущее
нии в стан
пять инъек
ная систем
Невролог
ективного у
ные, сила
равномерны
ковые проб
чива, чувст
редней пове
ходящие в
ном отделе
Мышечн
левой в пал
волившеся
костью восс
Ромберга у
Таким о
ние состоян
Интер
дение вит
точное ко
организм
творения.
Полож
с глистной
телом.
Больной
в 17 час
ное часов
день крове
Родител
волевал,
нократно
больного

с. 56%, лимф. 34%, мон. 4%. Динамические повторные исследования давали примерно такую же картину. При рентгеноскопии желудка явления гипопластического гастрита.

При осмотре невропатолог отметил нарушение конвергенции левого глаза, в остальном функция черепномозговых нервов не изменена. Движения во всех суставах верхних и нижних конечностей свободны. Тонус заметно не изменен. Рефлексы живые, выше на левой конечности. Патологических рефлексов нет. Пониженная чувствительность обеих кистей и ног с L₁, что значительно резче выражено в дистальном отделе ног. В аногенитальной области чувствительность сохранена. При исследовании мышечно-суставного чувства пальцев стоп последняя отсутствует. Походка атактическая. Заключение: фуникулярный миелоз.

Полученные данные и анамнез показали, что больная давно страдает тяжелой формой болезни Аддисон-Бирмера, ■ кратковременные перерывы в приеме камполона или печеночного экстракта приводили к быстро развивающимся рецидивам анемии. Последний рецидив сопровождался нарушением со стороны нервной системы — фуникулярным миелозом.

Камполон ликвидировал анемию, но не уменьшил явлений миелоза. Исходя из этого, мы решили применить витамин B₁₂ как средство, воздействующее на поражение центральной нервной системы. За период пребывания в стационаре больная получила 10 инъекций витамина B₁₂ (первые пять инъекций через день, затем — через 2 дня); ■ настоящее время больная систематически получает витамин B₁₂.

Неврологически после 10 инъекций витамина B₁₂ отмечено, кроме субъективного уменьшения жалоб, следующее: движения в конечностях свободные, сила в конечностях достаточная, тонус мышц не изменен, рефлексы равномерные на руках и на ногах. Патологических рефлексов нет. Мозжечковые пробы выполняет удовлетворительно. В положении Ромберга устойчива, чувствительность на руках сохранена, отмечается гипестезия по передней поверхности от L₁ на туловище; на ногах участки гипестезии, переходящие в отчетливое снижение поверхностной чувствительности в дистальном отделе ног (типа носок).

Мышечно-суставное чувство на правой ноге удовлетворительное, на левой в пальцах ног нечеткое. Дальнейшее применение витамина B₁₂, проводившееся амбулаторно, еще больше улучшило состояние больной. Полностью восстановилось мышечно-суставное чувство, больная ■ положении Ромберга устойчива, самостоятельно передвигается.

Таким образом, примененный витамин B₁₂ вызвал значительное улучшение состояния больной как субъективное, так и объективное.

Интересно отметить, что при нормальной картине крови введение витамина B₁₂ не дало никаких изменений крови, а избыточное количество введенного витамина B₁₂ при насыщении им организма выделяется с мочой, не вызывая активации кроветворения. Гипервитаминоз B₁₂ невозможен.

Положительный эффект мы наблюдали также и у больных с глистной гиперхромной анемией, вызванной широким лентецом.

Больной Е., 18 лет, поступил в больницу г. Петродворца 10/VI 1953 г. Состояние больного при поступлении очень тяжелое. Заболевание началось в 17 часов 8/VI 1953 г. острым носовым кровотечением во время сна. Указанное кровотечение продолжалось с перерывами 10 часов; на следующий день повысилась температура, и больной был направлен в больницу.

Родители больного указывали, что до заболевания он себя плохо чувствовал, быстро утомлялся, отмечались сонливость, слабость и после кровотечения появилась рвота. Мать больного рассказывала, что у него неоднократно выходили членики ленточных глистов. При поступлении состояние больного тяжелое, сознание помраченное. Сонливость.

Таблица 10

Динамическое исследование крови больного Е., 18 лет (витамин В₁₂ вводили с 17/VI 1953 г.)

Показатели	11/VI	15/VI	18/VI	19/VI	20/VI	22/VI	23/VI	26/VI	29/VI	2/VII	9/VII
Эритроциты	1 100 000	920 000	1 010 000	1 290 000	1 440 000	1 970 000	2 430 000	2 320 000	3 840 000	3 940 000	3 870 000
Гемоглобин в %	23	23	23	25	25	44	50	54	58	63	65
Цветной показатель	1,0	1,28	1,1	1,0	0,9	1,1	1,0	1,1	0,76	0,8	0,8
Ретикулоциты в %	—	—	1,3	1,2	6,6	9,8	—	—	—	—	—
Тромбоциты	49 500	34 410	11 210	14 190	—	—	68 800	—	268 800	—	—
Нормобласты	2/100	2/100	4/100	6/100	19/100	1/100	1/100	—	—	—	—
Эритробласты	—	—	3/100	3/100	1/100	—	—	—	—	—	—
Лейкоциты	4 300	3 150	3 700	6 350	7 700	4 150	4 450	4 750	5 500	7 050	5 000
Эозинофилы в %	0	0	0	0	2,0	4,0	4,0	4,0	2,0	2,0	10,0
Палочкоядерные нейтрофилы в %	5,0	4,0	3,0	2,0	7,0	5,0	3,0	3,0	6,0	5,0	5,0
Сегментоядерные нейтрофилы в %	54,0	40,0	19,0	52,0	44,0	50,0	46,0	68,0	64,0	62,0	57,0
Лимфоциты в %	37,0	53,0	75,0	43,0	43,0	38,0	43,0	22,0	26,0	24,0	23,0
Моноциты в %	4,0	2,0	3,0	3,0	4,0	3,0	3,0	3,0	2,0	7,0	5,0
РОЭ в мм в час	26	38	16,0	16,0	8,0	12,0	10,0	5,0	6,0	4,0	8,0

Таким
что витам
всех случ
Активне
хотя коли
точны.
Привел
мин В₁₂ яв
чении анех
стью гемо
При леч
препарата
на курс ле
инство зн
Мы счит
тамина В₁₂
быстрый по
та облегчае
новообразо
тивен такж
ким лечеб

Кожные покровы и видимые слизистые бледны, чуть желтушны. Лицо и нижние конечности пастозны. В области правого плеча и на нижних конечностях участки подкожных кровоизлияний. Пульс ритмичен, удовлетворительного наполнения, не напряжен. Левая граница сердца на 1 см заходит за средне-ключичную линию, первый тон усилен. Со стороны легких патологии не выявлено. Живот мягкий, печень прощупывается на 1 см из-под реберной дуги по средне-ключичной линии. Прощупывается край селезенки.

Гемотрансфузии были неэффективны. Динамическое исследование крови показано в табл. 10.

Эффект от витамина B_{12} разителен: спустя 2 недели от начала лечения картина крови значительно улучшилась, так же как и состояние больного. Поэтому была предпринята дегельминтизация с положительным эффектом; при микроскопии в кале обнаружены две головки широкого лентеца. В настоящее время состояние больного хорошее (срок наблюдения 17 месяцев). Такой же эффект от лечения витамином B_{12} мы наблюдали у больного Б-ва, 60 лет, у которого анемия развилась в результате наличия широкого лентеца.

Таким образом, проведенные нами наблюдения показывают, что витамин B_{12} у больных анемией типа Аддисон-Бирмера во всех случаях оказал быстрый положительный эффект.

Активен витамин B_{12} также и при фуникулярном миэлозе, хотя количество наблюдений и длительность их еще недостаточны.

Приведенные наблюдения также показывают, что витамин B_{12} является исключительно активным препаратом при лечении анемий различной этиологии, вызванных недостаточностью гемопоэтических веществ.

При лечении выраженных анемий количество необходимого препарата невелико: вполне достаточно 6 инъекций, т. е. 90 на курс лечения. При лечении фуникулярного миэлоза это количество значительно увеличивают.

Мы считаем необходимым подчеркнуть эффективность витамина B_{12} при анемиях, вызванных раком желудка, так как быстрый положительный эффект от применения этого препарата облегчает и приближает оперативное вмешательство при новообразованиях. Как мы уже указывали, витамин B_{12} эффективен также при лечении анемий, вызванных инвазией широким лентецом.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ВИТАМИНА B_{12} В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИКЕ

Ю. Л. Милевская

Из 2-го отделения (научный руководитель — проф. Г. А. Алексеев)
терапевтической клиники (зав. — заслуженный деятель науки
проф. И. А. Кассирский) Центральной клинической больницы
имени Семашко Министерства путей сообщения СССР

Нами проводились наблюдения над действием отечественного витамина B_{12} , полученного из лаборатории витаминов, руководимой проф. В. Н. Букиным, Института биохимии имени Баха Академии наук СССР. Мы поставили перед собой задачу — изучение динамических изменений концентрации витамина B_{12} у больных с пернициозной анемией. Концентрация витамина B_{12} в крови определялась нами при помощи микробиологического метода.

Принцип микробиологического метода основан на том факте, что рост того или иного микроорганизма возможен только в присутствии определенного витамина, который является фактором роста для данного микроорганизма. Использование микробов для качественного определения факторов роста применяется уже давно, однако повседневное использование микроорганизмов для количественного определения вошло в практику только в последние десятилетия [Снел и Стронг (E. Snell and F. Strong)].

Использование ростовой реакции в качестве пробы на содержание факторов роста в испытуемых материалах стало возможным только после открытия синтетических сред, обеспечивающих рост микробов.

В настоящее время известен ряд тест-микробов, т. е. микробов, рост которых служит показателем наличия определенного витамина в среде. Интенсивность роста тест-микроба зависит в определенных пределах от количества добавленного в среду витамина.

От других биологических и химических методов определения витаминов микробиологический метод выгодно отличается

тем, что, сохраняя принцип биологической пробы, позволяет в сравнительно короткие сроки определять ничтожно малые количества вещества (порядка миллионных долей грамма).

Для испытания ставят серию параллельных проб; в одном ряду к основной питательной среде, засеваемой тест-микробом, добавляют возрастающие количества недостающего витамина (стандартный ряд), а в другом таком же ряду вместо витамина — возрастающие количества испытуемого образца. Затем, сопоставляя ростовой эффект, вычисляют содержание витамина в испытуемом материале.

Рост микроба может быть определен путем прямого подсчета микробных клеток или по увеличению мутности среды, измеряемой объективным прибором (нефелометр, фотометр, колориметр и т. п.).

Стимулирование роста микроорганизмов витаминами является во многих случаях единственным быстрым, чувствительным и достаточно специфическим методом определения микроколичеств витаминов.

Витамин B_{12} является ростовым фактором для ряда микроорганизмов. В 1947 г. Шорб сообщил, что *Lactobacillus lactis Dornier* нуждается для своего развития в каком-то еще неизвестном веществе, содержащемся в ряде природных продуктов. Особенно богатым источником этого фактора были печеночные экстракты. При этом было установлено, что между антианемической активностью печеночных экстрактов и их способностью стимулировать рост *L. lactis D.* существует прямая зависимость.

В 1948 г. из печени и некоторых продуктов ферментативного гидролиза было получено [Рикс, Брайнг, Вуд (Rickes, Brink, Wood)] кристаллическое вещество, обладающее большой терапевтической активностью при пернициозной анемии и являющееся ростовым фактором для ряда молочнокислых бактерий. Это вещество было названо витамином B_{12} . В дальнейшем было установлено, что витамин B_{12} необходим и для роста других микроорганизмов (*Lactobacillus leichmanii*, *Euglena gracilis*). За рубежом эти микроорганизмы приняты как тест-микробы для определения витамина B_{12} . Однако культивирование этих микробов требует приготовления специальных, очень сложных синтетических сред, а в некоторых случаях — и сложной аппаратуры.

Положив в основу микробиологический метод определения витамина B_{12} , в качестве тест-микроба мы пользовались *Escherichia coli*, штамм которой был нами получен из лаборатории, руководимой проф. В. И. Букиным. Этот микроб выгодно отличается от молочнокислых бактерий и *Euglena gracilis* тем, что дает быстрый рост (в течение 24 часов) на среде, не содержащей дорогих и дефицитных материалов. Это позволяет производить испытание в сжатые сроки, и то время как для

роста молочнокислых бактерий требуется 3—4 дня, а для *Euglena gracilis* — 4—7 дней.

При посеве на жидкую среду, обогащенную витамином B_{12} , *Escherichia coli* дает равномерное увеличение роста (мутности), пропорциональное концентрации витамина B_{12} . Определение мутности мы производили фотометрически (ступенчатый фотометр Цейсса).

Для определения мы пользовались модифицированной методикой, разработанной Гарольдом, Розенталем, Хербертом и Саретом (Harold L., Rosenthal, Herbert P. и Saret).

Описание методики. Кровь берут из вены. Сыворотку отделяют центрифугированием. Для удаления белков к сыворотке добавляют равное количество ацетатного буфера ($pH=4,6$). После тщательного перемешивания и разведения дистиллированной водой пробирки ставят на кипящую водяную баню на 30 минут. После центрифугирования получается прозрачная жидкость, в которой и производится определение витамина B_{12} .

Для постановки опыта стандартный раствор чистого витамина B_{12} и испытуемый образец (сыворотка крови) помещают в два параллельных ряда пробирок с основной питательной средой. Стандартный ряд построен от 0,008 до 0,045 mg/ml витамина B_{12} .

Дальнейшее повышение концентрации витамина не усиливает роста микроба. В сыворотке крови для получения более точных результатов определение проводилось в нескольких параллельных пробах при различных разведениях (в 120, 60 раз и т. д.).

На основании колориметрирования стандартного ряда по показателям фотометра строится стандартная кривая, на которой затем откладывают показатели колориметрирования испытуемых образцов (рис. 1).

Нами проводились динамические наблюдения над концентрацией витамина B_{12} у больных пернициозной анемией. Под наблюдением было 15 больных, поступавших в состоянии тяжелого рецидива болезни. Гемоглобин при поступлении колебался от 13—25 до 35—40%, а количество эритроцитов — от 840 000—1 500 000 до 2 000 000.

У всех больных при исследовании костного мозга обнаруживался мегалобластический тип кроветворения. Параллельно гематологическим сдвигам (нормобластическая трансформация костного мозга, ретикулоцитарный криз, нарастание количества гемоглобина и эритроцитов) происходили изменения концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови.

Из литературных данных известно, что нормальная концентрация витамина B_{12} в крови здоровых людей колеблется от

¹ $1\text{ }mg$ равен одной тысячной доли гаммы.

0,1 до 0,35—0,36 мг/мл (Моллин и Росс, Л. Конли, И. Креванс и сотрудники) и от 0,08 до 0,42 /мл (Розенталь и Сарет).

Мы исследовали кровь здоровых людей (5 человек с нормальными показателями крови); концентрация витамина B_{12} в крови у них колебалась от 0,7 до 1,15 мг/мл.

У больных пернициозной анемией ассимиляция витамина B_{12} резко понижена вследствие отсутствия в их желудочном соке специфического гастромукопротеина (внутреннего фактора Касла). Концентрация витамина B_{12} в сыворотке таких боль-

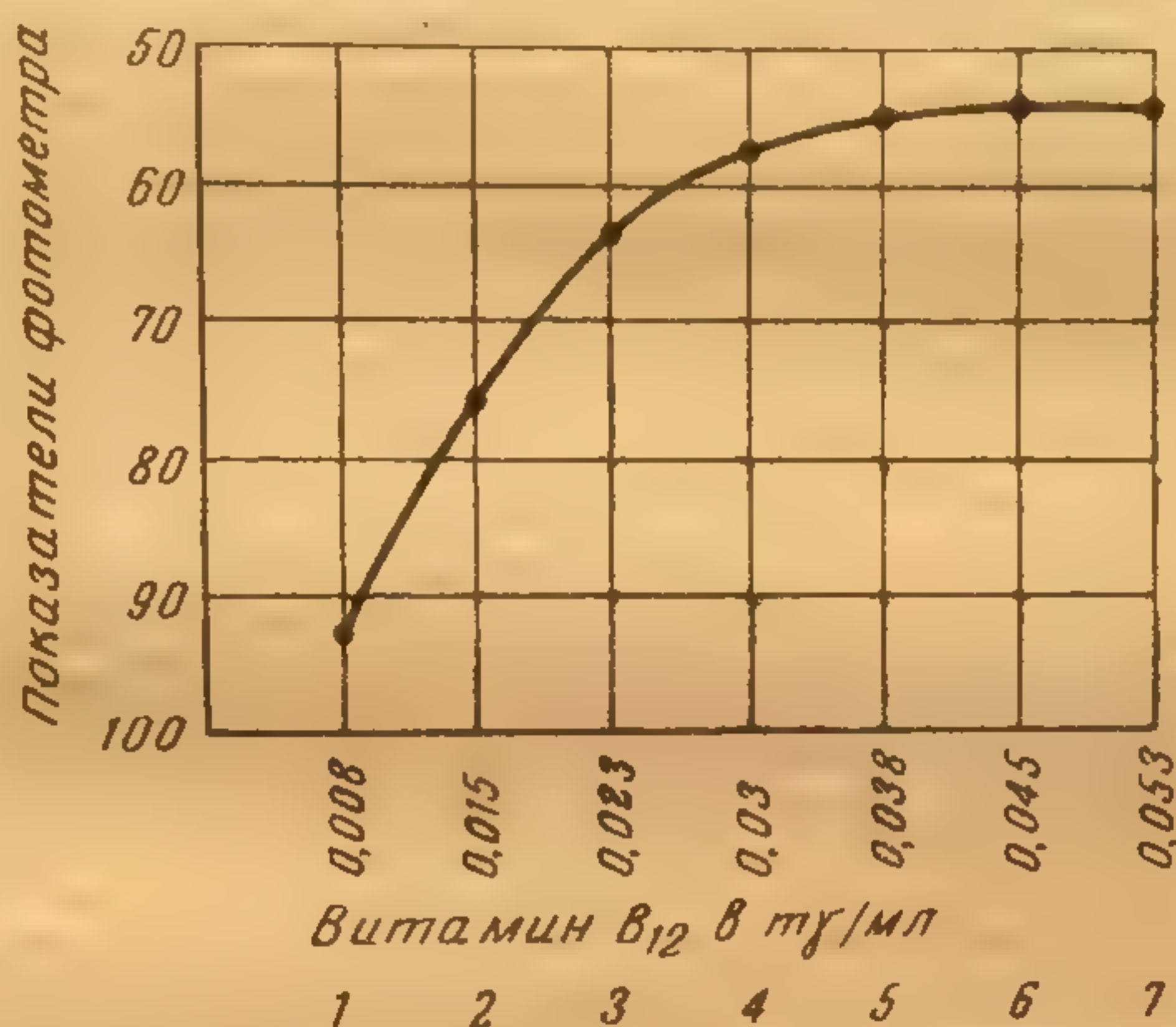


Рис. 1. Определение концентрации витамина B_{12} в крови (стандартная кривая).

ных поэтому значительно меньше, чем у здоровых людей, и в периоды обострения болезни достигает минимальных количеств. По данным некоторых авторов (Моллин и Росс), содержание витамина B_{12} в сыворотке больных пернициозной анемией не превышает 0,04 мг/мл. Инъекция 40 γ витамина B_{12} вызывает у них повышение концентрации в первый час до 3 мг/мл и последующее падение в течение 24 часов до 0,75 мг/мл, в пределах нормы концентрация остается до 72 часов. По другим данным тех же авторов, инъекция 40 γ витамина B_{12} вызывает повышение концентрации до нормальных цифр (0,2—0,6 мг/мл). У большинства больных нормальный уровень витамина B_{12} сохранялся в крови при повторных инъекциях 40 γ витамина B_{12} каждые 10 дней.

Исследования показали, что не менее 35 из 40 введенного витамина B_{12} задерживаются в тканях (не обнаруживаются в моче). За счет этих запасов поддерживается постоянная концентрация витамина B_{12} в плазме крови. Л. Конли, И. Креванс и сотрудники доказали, что введение больших доз

витамина B_{12} (до 500 γ) нецелесообразно, так как в первые 8 часов после инъекции с мочой выводится весь избыток введенного витамина.

При введении меньших доз (100 γ) с мочой выводится от 19 до 49% витамина B_{12} . Аналогичные цифры сообщают Моллин и Росс.

Нами концентрация витамина B_{12} определялась до лечения и в различные сроки после введения 15 γ витамина B_{12} через 1, 3, 6, 12, 24, 72 часа и в конце лечения.

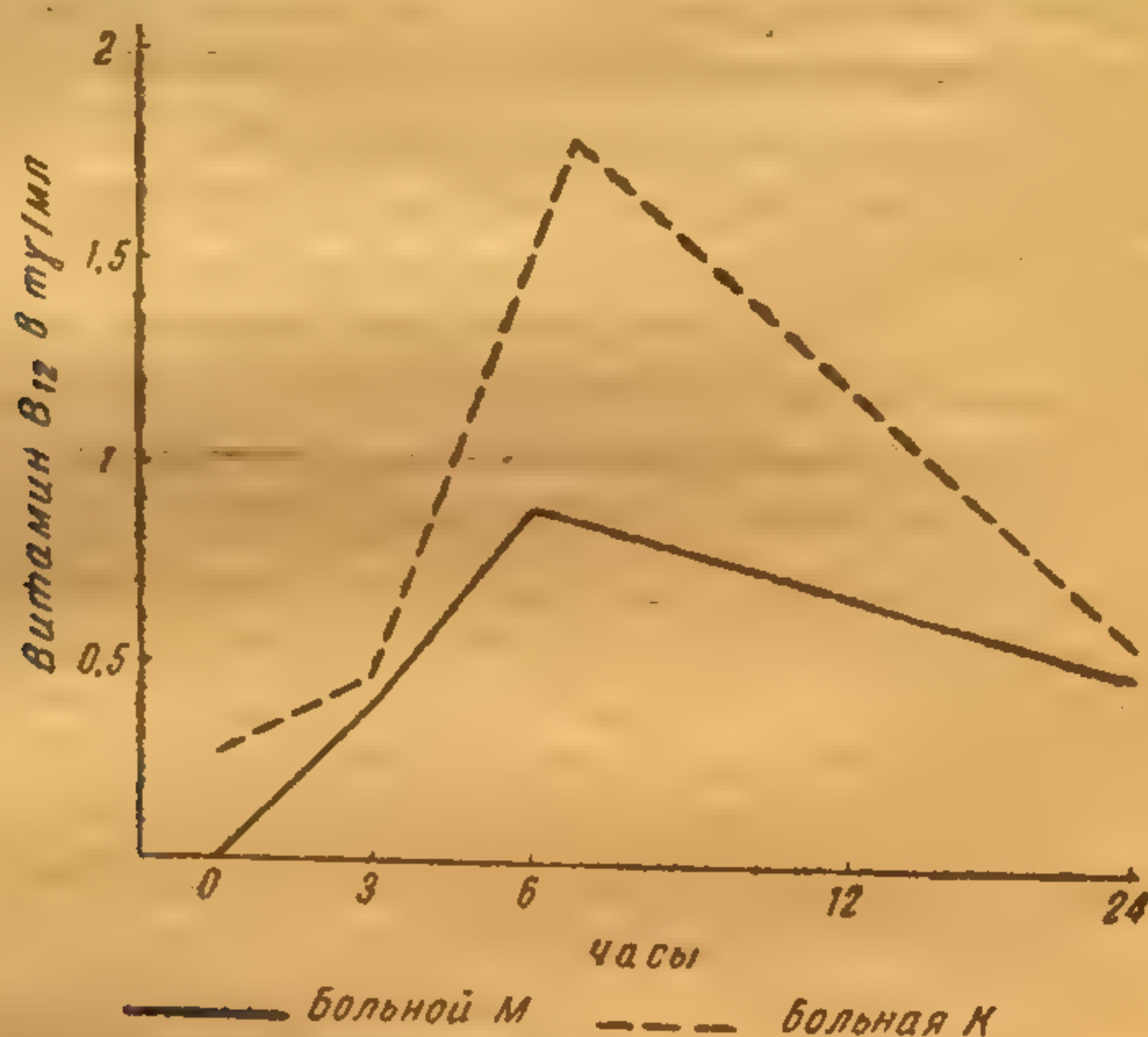


Рис. 2. Повышение концентрации витамина B_{12} в крови после введения 15 γ витамина B_{12} .

Наблюдения показали, что у больных, поступавших в состоянии рецидива пернициозной анемии с выраженной степенью анемизации (Hb 13—35%) и мегалобластическим типом кроветворения, концентрация витамина B_{12} была чрезвычайно низкой. Во всех наших определениях концентрация витамина B_{12} до лечения была ниже чувствительности стандартного ряда, т. е. ниже 0,008 мкг/мл.

Введение витамина B_{12} в дозе от 15 до 30 γ внутримышечно вызывало повышение концентрации витамина B_{12} в первые 3 часа до нормальных цифр (рис. 2).

Сравнение динамики гематологических показателей и нарастания концентрации витамина B_{12} показало, что установление нормальной концентрации витамина B_{12} в крови намного опережает нормобластическую трансформацию костного мозга.

У большинства больных концентрация витамина B_{12} повышалась до нормальных цифр (0,9—1,8 мкг/мл) в течение первых 3—6 часов, постепенно убывая к 12—24-му часу.

В последующие сроки (72—96 часов) при малом насыщении организма больного витамином B_{12} (15—30 γ) у некоторых больных концентрация витамина B_{12} падала до цифр ниже нормальных (0,24 $m\gamma/ml$).

Следует отметить наличие индивидуальных колебаний в концентрации витамина B_{12} при введении больным одинаковых доз (от 0,76 до 2,2 $m\gamma/ml$).

Определение концентрации витамина B_{12} дало нам возможность установить скрытую недостаточность витамина B_{12} , протекавшую под маской гипохромной анемии.

У больной, неоднократно лечившейся по поводу упорной анэнтеральной анемии, развившейся после резекции значительного отрезка тонкого кишечника, терапия камполоном, антианеминном, железом и гемотрансфузиями была безрезультатной.

Несмотря на активное лечение, больная выписывалась из клиники с низкими гематологическими показателями (Hb 35%, эр. 3 280 000). Но и эти незначительные достижения быстро исчезали, и больная госпитализировалась вновь. На протяжении 2 лет она 8 раз поступала в клинику. В августе 1954 г. (последняя госпитализация) больной была определена концентрация витамина B_{12} , оказавшаяся чрезвычайно низкой (меньше 0,008 $m\gamma/ml$). Больной был проведен курс лечения витамином B_{12} . Уже после первой инъекции 15 γ витамина B_{12} концентрация повысилась до 2,2 $m\gamma/ml$, в дальнейшем снизившись до 1,8 $m\gamma/ml$.

У больной быстро улучшились гематологические показатели, повысилось содержание гемоглобина (с 31 до 52%) и эритроцитов (с 2 620 000 до 4 080 000).

Это наблюдение подчеркивает ценность определения концентрации витамина B_{12} для обнаружения скрытых B_{12} -дефицитных состояний.

Наши наблюдения, носящие предварительный характер, позволяют считать, что метод определения концентрации витамина B_{12} дает возможность обнаруживать недостаточность витамина B_{12} в крови больных, протекающую скрыто. Уровень содержания витамина B_{12} параллельно с гематологическими показателями характеризует эффективность препарата. Динамическое определение витамина B_{12} в сыворотке крови в процессе лечения позволяет выработать определенную схему лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев Г. А., Анемии, М., 1953.
Алексеев Г. А., К вопросу о патогенезе малокровия при поражениях желудочно-кишечного тракта, Клиническая медицина, 1954, 11, стр. 15.
Бабкин Б. П., Внешняя секреция пищеварительных желез, СПб, 1915.
Боткин С. П., Клинические лекции, стр. 70—85, СПб, 1888.

Владос Х. Х., К вопросу о сущности действия органотерапии (печеночная диета и свиной желудок) при бирмеровской анемии. Вестник эндокринологии, 1937, 3—6, стр. 425.

Довгялло Г. Х., Злокачественное малокровие (болезнь Бирмера), Минск, 1951.

Коровников А. Ф., Аддисон-бирмеровская болезнь в симптомах неотложности, Советское здравоохранение Узбекистана, 1938, 7, стр. 10.

Крюков А. Н., Анемия при сфру, Медицинская мысль Узбекистана, 1927, 1, стр. 28.

Ларченко Н. Т., Случай гиперхромной анемии у больной с искусственным пищеводом после отравления каустической содой, Терапевтический архив, 1954, 12, стр. 77.

Левина Д. А., Метод «камполонового удара» в лечении злокачественного малокровия, Клиническая медицина, 1949, 4, стр. 29.

Лестер Смит, Витамин B₁₂. (E. Lester Smith. Vitamin B₁₂. Nutrition abstracts and reviews, v. XX, p. 795, 1951), Биохимия и физиология витаминов, 6, М., 1953, стр. 157.

Из про

Витами
II предста
структуру,
ческую и
Фолиев
и витамин
витаминов
B₁₂? И тот
соединени
ляторов и
В наст
клинике с
тате изуче
и тем сам
ное полож
внедрения

Фолиев
нобензойн
кислоту (к
зировать.
Устанс
виде дери
ра для мо
вещество
новой кис
зирован.
Фолиев
и регуляр

ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА И ВИТАМИН В₁₂ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Проф. С. М. Рысс

Из пропедевтической терапевтической клиники Ленинградского
санитарно-гигиенического медицинского института

Витамины группы В насчитывают в своем составе 11 представителей, каждый из которых имеет свою химическую структуру, свои физико-химические свойства, свою физиологическую и фармакологическую характеристику.

Фолиевая кислота (и витамины группы фолиевой кислоты) и витамин В₁₂ входят в состав этой большой и сложной группы витаминов В. Что объединяет фолиевую кислоту и витамин В₁₂? И тот, и другой витамин можно отнести к тем химическим соединениям, которые получили справедливое название стимуляторов и регуляторов кроветворения.

В настоящее время показания к назначению витаминов в клинике строятся на основании данных, получаемых в результате изучения физиологического действия отдельных витаминов, и тем самым реализуется выдвинутое И. П. Павловым основное положение экспериментальной терапии. Только такой путь внедрения витаминов можно считать плодотворным.

Фолиевая кислота

Фолиевая кислота состоит из птеридинового ядра, парааминобензойной и глютаминовой кислот. Птероилглютаминовую кислоту (основной член ряда фолиевых кислот) удалось синтезировать.

Установлено, что фолиевая кислота выделяется с мочой в виде деривата, который обладает свойствами ростового фактора для молочнокислых бактерий *Leuconostoc citrovorum*. Это вещество получило название цитроворум фактора или фолиновой кислоты. В дальнейшем цитроворум фактор был синтезирован.

Фолиевая кислота относится к витаминам, стимулирующим и регулирующим кроветворение; она обладает антианемически-

ми свойствами. Однако витаминная активность присуща только свободной форме фолиевой кислоты. В пищевых продуктах (дрожжи, печень, грибы, шпинат, цветная капуста, спаржа и зеленые листья) содержится главным образом ее связанная форма и как таковая в гематологическом отношении она не активна. В организме происходит превращение связанной фолиевой кислоты в свободную ее форму. Такое превращение зависит от действия энзима (Вс-конъюгазы), который содержится во многих органах. «Освобождающий» фактор, способный превращать связанную фолиевую кислоту в свободную форму, в наибольшем количестве содержится в печени.

Пищеварительные соки также содержат «освобождающий» фактор, что объясняет роль желудка и резорбции фолиевой кислоты. Превращение связанной формы последней в свободную осуществляется конъюгазами пищеварительных соков, после чего она всасывается в тонком кишечнике.

Фолиевая кислота синтезируется некоторыми видами кишечных бактерий и дрожжами. До настоящего времени не удалось установить количественную сторону энтерального синтеза фолиевой кислоты.

Антианемические свойства цитроворум фактора значительно сильнее тех же свойств фолиевой кислоты (примерно в 100 раз). Следует отметить, что аскорбиновая кислота участвует в образовании цитроворум фактора. Установлено, что введение витамина С у лиц, получающих птероилглутаминовую кислоту, увеличивает выделение цитроворум фактора с мочой в 2—4 раза.

Помимо того, что фолиевая кислота обладает антианемическим действием, она является также одним из катализаторов в синтезе белков, и частности, аминокислот и ряда других важных соединений. Так, например, использование гликокола для синтеза серина, метионина, креатина, тимина, порфирина происходит в результате катализирующего свойства фолиевой кислоты и тормозится в случае дефицита последней.

Фолиевая кислота участвует и в обмене холина. Процесс отделения лабильного метилхолина находится под контролем фолиевой кислоты. Холин освобождается от метильных групп лишь после его окисления в бетаин (альдегид холина). Для окисления, а следовательно, и для всех процессов трансметилирования (под трансметилированием следует понимать перенос подвижных метильных групп от одного метаболита к другому) требуется фермент холинэстераза. В ее образовании, наряду с другими витаминами, например, рибофлавином, принимает участие фолиевая кислота, точнее, цитворум фактор. Введение фолиевой кислоты значительно повышает активность холинэстеразы.

Дефицит фолиевой кислоты в организме может произойти в результате недостаточного содержания фолиевой кислоты в

пище или вследствие недостаточной абсорбции ее в тонком кишечнике, или, наконец, в силу неспособности организма расщеплять связанную ее форму.

Дефицит фолиевой кислоты не вызывает очерченных, специфичных для данного авитаминоза клинических симптомов. Тем не менее недостаток фолиевой кислоты может нарушить некоторые функции отдельных органов и систем. Дефицит фолиевой кислоты оказывает тормозящее действие на кроветворение в целом, вызывает нарушение функций пищеварительной системы (поносы), отражается на состоянии нервной системы (спастические параличи, судороги), способствует изменению слизистой оболочки полости рта (глоссит, гингивит, стоматит). Все перечисленные симптомы (как возможные, но необязательные) описаны только у экспериментальных животных. Авитаминоз вследствие дефицита фолиевой кислоты у человека не наблюдался, и развитие его мало вероятно.

При разработке показаний к применению фолиевой кислоты с терапевтической целью¹ необходимо исходить из двух физиологических особенностей этого витамина: его антианемических свойств (это основное) и регулирующего влияния на синтез аминокислот и обмен холина.

Учитывая основное свойство фолиевой кислоты, ее роль как антианемического фактора, наибольший интерес при клиническом применении этого витамина представляет терапия анемии Аддисон-Бирмера. Дальнейшее изучение показало, что больные анемией Аддисон-Бирмера лишены способности превращать связанную форму фолиевой кислоты в свободную ввиду отсутствия у них Вс-конъюгазы в печени. Поэтому анемия в таких случаях могла бы быть устранена введением в организм либо «освобождающего» фактора в виде печеночного экстракта, либо свободной фолиевой кислоты. Возникший первоначально большой интерес к лечению данной анемии фолиевой кислотой быстро упал, в особенности после того, как было установлено, что предупреждение развития неврологических изменений достигается применением лишь полноценных печеночных препаратов. Поэтому назначение фолиевой кислоты при аддисон-бирмеровской анемии не может заменить лечения печеночным экстрактом. Назначение фолиевой кислоты при анемии Аддисон-Бирмера показано лишь в тех случаях, когда у больных имеется индивидуальная рефрактерность или повышенная чувствительность к печеночному экстракту.

Фолиевая кислота эффективна при мегалобластических анемиях иного происхождения. К таковым относится, например, мегалобластическая анемия, наблюдаемая при беременности.

¹ Терапевтическая разовая (она же суточная) доза фолиевой кислоты от 5—10 до 50 мг. Способ введения — внутрь и внутримышечно. Максимально допустимая доза 150 мг. Увеличение дозы может вызвать гистаминоподобное действие.

Фолиевая кислота с успехом применяется при макроцитарных анемиях алиментарного происхождения, встречающихся преимущественно у населения колониальных стран (Африка, Британская Гвинея), питание которого крайне недостаточно по содержанию в нем белков. Недостаток же последних связан с повышенной потребностью организма в фолиевой кислоте.

Что касается влияния фолиевой кислоты на белую кровь, то при лечении этим витамином количество лейкоцитов и тромбоцитов нарастает, но только в случаях макроцитарной анемии алиментарного происхождения. Фолиевая кислота оказывает, правда, положительное влияние на лейкопению и агранулоцитоз, наступающие иногда в результате применения сульфаниламидных препаратов, а также после передозировки метилтиоурацила, рентгенологического облучения и отравления бензолом.

Фолиевая кислота рекомендуется как одно из действенных лечебных средств при спру, но об этом будет сказано ниже.

Учитывая регулирующее влияние фолиевой кислоты на процесс обмена холина — мощного липотропного фактора, фолиевая кислота может быть включена в комплексную терапию различных заболеваний печени, в частности, циррозов.

Витамин В₁₂

Витамин В₁₂ относится к группе кобальтаминовых соединений. Кобальто-комплексная природа является специфической особенностью этого витамина.

Витамин В₁₂ — самый мощный антианемический фактор, оказывающий нормализующее влияние на нарушенное кроветворение при болезни Аддисон-Бирмера.

До тех пор, пока витамин В₁₂ не был изолирован, его действие считали равноценным антианемическому фактору и по концепции Касла витамин В₁₂ являлся продуктом взаимодействия внутреннего, желудочного, и внешнего, пищевого, факторов. Дальнейшие исследования показали, что высказанная гипотеза нуждается в поправках. При введении больным болезнью Аддисон-Бирмера витамина В₁₂ внутрь он оказался инактивным. В сочетании же с желудочным соком действие витамина В₁₂ выражалось в появлении ретикулоцитарного криза.

Следовательно, абсорбция необходимых доз витамина В₁₂ в кишечнике может иметь место, повидимому, только в присутствии внутреннего фактора. Это наблюдение побудило многих исследователей считать витамин В₁₂ внешним фактором. Следует отметить, что в литературе имеются указания на то, что большие дозы витамина В₁₂ (450 γ и выше) вызывали ретикулоцитарную реакцию и без сочетания с желудочным соком [Спис (Spies)].

Позднее путем применения метода электрофореза [Гласс (Glass) и др.] была раскрыта природа внутреннего фактора, который оказался мукопротеином и находится постоянно в желудочном соке¹.

Мукопротеин желудочного сока, по всей вероятности, извлекает витамин B_{12} , поступающий с пищевыми продуктами, и образует с ним пептидный комплекс, легко абсорбируемый в кишечнике. В таком связанном состоянии витамин B_{12} не захватывается теми кишечными микроорганизмами, для которых он является существенным метаболитом, и легко всасывается в кишечнике. Из кишечника витамин B_{12} поступает в печень, где откладывается и откуда по мере необходимости поступает в костный мозг, регулируя как фактор роста гемопоэз.

Витамин B_{12} имеет значение в обмене аминокислот — метионина и тирозина — и играет роль в использовании белка млекопитающими.

Большой теоретический и практический интерес представляют данные о липотропном действии витамина B_{12} . Так, витамин B_{12} оказывал значительный липотропный эффект у крыс, получавших рацион с низким содержанием белка и жира [Гиорги и Розе (Gyorgy a. Rose)]. Собаки, получавшие диету с недостатком холина, были излечены от жировой инфильтрации печени путем введения им витамина B_{12} [Бурнс и М. Киббин (Burns a. McKibbin)].

Изучение сравнительной физиологической характеристики фолиевой кислоты и витамина B_{12} не закончено. Вместе с тем между этими витаминами имеется тесная связь. Они принимают участие во внутриклеточном нуклеиновом обмене кровяных элементов и в синтезе нуклеопротеидов, а также, повидимому, и в максимальном использовании метионина или бетаина в биологическом синтезе холина.

Повышенная потребность в фолиевой кислоте связана с повышенной потребностью в витамине B_{12} . При дефиците фолиевой кислоты организм теряет способность удерживать витамин B_{12} . Эксперименты Уинтроба и др. показали, что назначение свиньям диеты, лишенной фолиевой кислоты, вызывает у них развитие макроцитарной анемии, причем количество выделяемого мочой витамина B_{12} увеличивается, а энтеральный синтез его снижается. Связь между фолиевой кислотой и витамином B_{12} подтверждается тем, что комбинированное применение фолиевой кислоты и витамина B_{12} при болезни Аддисон-Бирмера

¹ Правда, имеется точка зрения [Вельч, Николь (Welch, Nichol)], согласно которой не отрицается роль мукопротеина как витамина B_{12} -связывающего вещества, но мукопротеин желудочного сока не признается синонимом внутреннего фактора. Более того, существует высказывание [Берд (Berd)] о возможности связывания витамина B_{12} различными мукопротеинами желудочного сока.

дает возможность значительно уменьшить дозы того и другого витамина.

Терапевтическая доза витамина B_{12} определяется в гаммах и колеблется в пределах от 10 до 160 γ в сутки. Мы, как правило, применяли отечественный препарат витамина B_{12} , полученный в Институте биохимии имени Баха проф. В. Н. Букиным и сотрудниками. Мы пользовались суточной дозой в 30 γ до получения положительной гематологической реакции, а затем дозу снижали до 60 γ в неделю¹. Витамин B_{12} вводят всегда внутримышечно.

Витамин B_{12} имеет прямые показания для назначения больным со злокачественным малокровием. Надо полагать, что вследствие анатомии фундального отдела желудка у этой категории больных не образуется гастромукопротеина и, следовательно, не происходит связывания витамина B_{12} в пептидный комплекс. «Незащищенный» витамин B_{12} или поглощается микроорганизмами кишечника, или просто не используется макроорганизмом. Доказательством возможности последнего варианта является нахождение больших количеств витамина B_{12} в кале у больных анемией Аддисон-Бирмера.

Таким образом, в патогенезе развития болезни Аддисон-Бирмера большая роль принадлежит B_{12} -авитаминозу.

Витамин B_{12} достаточно испытан в качестве лечебного средства в терапии анемии Аддисон-Бирмера и пернициозноподобных анемий, в частности, при ботриоцефальной анемии. Витамин B_{12} вызывает отчетливую ретикулоцитарную реакцию, наступающую на 2—3-й день лечения, которая достигает своего максимума на 5—6-й день лечения.

Увеличение количества эритроцитов и гемоглобина, а также нормализация показателей красной крови происходят в разные сроки — от 15 дней до 3 месяцев.

Витамин B_{12} оказывает благоприятное влияние на неврологические симптомы злокачественного малокровия в смысле их обратного развития и предотвращает их прогрессирование.

Витамин B_{12} , несмотря на свою терапевтическую ценность при пернициозной и пернициозноподобных анемиях, не исключает применения печеночных препаратов, которые, вероятно, наряду с витамином B_{12} , содержат также некоторые другие активные гемопоэтические факторы, пока еще мало изученные.

Поэтому, с одной стороны, имеется категория больных болезнью Аддисон-Бирмера, когда печеночные препараты не эффективны, с другой, — в некоторых случаях того же заболевания, наряду с витамином B_{12} , целесообразно назначать камполон.

¹ Профилактическая доза витамина B_{12} определяется от 15—20 γ в неделю до 45 γ один раз в 6 недель.

Приве
Больна
клинику Ле
24.IV 1954
определяет
1 500 000
2 200. Ани
Общий
стях. Язык
Больна
мышечно в
эритроциты
сегментиро
мен. Тольк
в сутки за
прибавила
процент ге
3 810 000 в

Дани
мина B_{12}
мии Адд

Больн
ческую к
института
петита. У
но резко
При
вов, сгла
куссии, у
и пункта
При
л. 1 800,
пойкилоц

Боль
лось (поя
ретикуло
силось до
чайно ме
был доба
благопри
больная
эр. 3 100
31%, мо

Пре
торых
 B_{12} -вит
Нар
Аддисо
ния, чт
ряет в
ных. Т
валось
кислот
ванной

Приведем примеры.

Больная И., 82 лет, поступила в пропедевтическую терапевтическую клинику Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института 24/IV 1954 г. по поводу анемии Аддисон-Бирмера. При первом обследовании определяется резкое снижение гемоглобина до 28%, эритроцитов — до 1 500 000, цветной показатель составляет 0,9; РОЭ 70 мм в час; лейкоцитов 2 200. Анизо-пойкилоцитоз, полисегментация нейтрофилов.

Общий статус: пониженное питание, резкая бледность кожи и слизистых. Язык блестящий, лакированный, сосочки сглажены.

Больная с первого дня получает ежедневно камполон по 4 мл внутримышечно в течение 3 недель. Гемоглобин повысился всего лишь с 28 до 36%, эритроциты — с 1 500 000 до 2 610 000, в мазке единичные макроциты, полисегментированные нейтрофилы; общее состояние остается почти без перемен. Только после включения в терапию витамина B_{12} в количестве 30 γ в сутки заметно улучшилось общее состояние, появился аппетит. Больная прибавила в весе. В течение последующих 3 недель B_{12} -витаминотерапии процент гемоглобина возрос до 55, количество эритроцитов повысилось до 3 810 000 в 1 мм³; РОЭ снизилась с 70 до 30 мм в час.

Данное наблюдение подтверждает все преимущества витамина B_{12} по сравнению с печеночной терапией в лечении анемии Аддисон-Бирмера.

Больная К., 63 лет, госпитализирована в пропедевтическую терапевтическую клинику Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института 19/V 1954 г. по поводу общей слабости, исхудания, отсутствия аппетита. Указанные явления развились в течение последних 2 лет, но особенно резко прогрессировали в последние месяцы.

При поступлении: бледность, с желтоватым оттенком кожных покровов, сглаженность сосочков языка, болезненность грудины и ребер при перкуссии, увеличение печени и селезенки. Картина периферической крови и пунктата грудины подтверждает диагноз болезни Аддисон-Бирмера.

При поступлении: Hb 32%, эр. 1 820 000, цветной показатель 0,88; л. 1 800, п. 7%, с. 29%, лимф. 58%, мон. 6%, ретикулоцитов 2%, анизо-пойкилоцитоз, гиперхромия, эритробласты; РОЭ 45 мм в час.

Больной назначен витамин B_{12} по 30 γ в день. Общее состояние улучшилось (появился аппетит, исчезла слабость), после 3 инъекций витамина B_{12} ретикулоцитоз возрос с 2 до 108%, количество эритроцитов быстро повысилось до 2 800 000, но гемоглобин оставался на низких цифрах и чрезвычайно медленно повышался. Тогда дополнительно к B_{12} -витаминотерапии был добавлен камполон по 4 мл ежедневно внутримышечно, что сказалось благоприятно на цифрах гемоглобина. Через месяц пребывания в клинике больная выписана со следующими показателями крови: Hb 63%, эр. 3 100 000, цветной показатель 0,8, л. 5 100, э. 4%, п. 1%, с. 53%, лимф. 31%, мон. 4%; РОЭ 12 мм в час; небольшой анизопойкилоцитоз.

Представленные факты свидетельствуют о том, что в некоторых случаях болезни Аддисон-Бирмера показано сочетание B_{12} -витаминотерапии с назначением печеночных препаратов.

Наряду с комплексным применением в терапии болезни Аддисон-Бирмера витамина B_{12} и камполон, имеются указания, что фолиевая кислота в дополнение к витамину B_{12} ускоряет восстановление картины крови у данной категории больных. Так, если у больного злокачественным малокровием удавалось достичь ремиссии при назначении 10—12 мг фолиевой кислоты или 75—150 γ витамина B_{12} в день, то при комбинированной терапии та же эффективность наблюдалась при дози-

ровке 0,7—1,7 мг фолиевой кислоты в сочетании с 10—20 γ витамина В₁₂ (Штумпф).

При некоторых мегалобластических анемиях (например, при беременности, у детей) положительные результаты лечения достигаются только при назначении фолиевой кислоты. Существует предположение, что указанные анемии развиваются в результате недостатка фолиевой кислоты.

С современной точки зрения ботриоцефальную мегалобластическую анемию следует рассматривать так же, как проявление В₁₂-витаминонедостаточности. Витамин В₁₂ в этом случае не поступает из кишечника или вследствие своего разрушения, или, что правильнее, в результате использования его кишечным паразитом. В связи с этим В₁₂-витаминотерапия показана в случаях ботриоцефальной анемии, в которых нередко оказывается более эффективной, чем назначение печеночных препаратов. Для иллюстрации приведем историю болезни.

Больная М., 72 лет, поступила в пропедевтическую терапевтическую клинику Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института 4/XII 1953 г. по поводу левосторонней очаговой пневмонии и анемии неясной этиологии. В дальнейшем была установлена ботриоцефальная мегалобластическая анемия.

Картина крови при поступлении: Нб 18%, эр. 1 020 000, цветной показатель 0,90; л. 4 200, п. 7%, с. 65%, лимф. 25%, мон. 3%; выраженный анизопокилоцитоз, анизохромия, полихромазия, эритробласты с базофильной зернистостью, звездчатые формы эритроцитов. Был назначен камполон по 4 мл внутримышечно ежедневно, что не дало в течение ближайших 3 недель какого-либо улучшения. У больной нарастала слабость, апатия, отсутствие аппетита, а показатели крови оставались почти на том же уровне. Тогда была включена В₁₂-витаминотерапия (по 30 γ витамина В₁₂ в сутки). В течение ближайшей декады наступило значительное улучшение общего состояния больной, количество гемоглобина повысилось сначала до 30%, а затем до 45%; наблюдался ретикулоцитарный криз (63% ретикулоцитов). Через 28 дней В₁₂-витаминотерапии картина крови была следующей: Нб 47%, эр. 2 910 000, цветной показатель 0,8; л. 8 000, э. 3%, п. 5%, с. 70%, лимф. 11%, мон. 11%. С этого времени больная 2 раза в неделю получает по 30 γ витамина В₁₂, а по достижении 60% гемоглобина больной успешно была проведена дегельминтизация. Во вполне удовлетворительном состоянии больная 2/III 1954 г. выписана из клиники.

Что касается влияния витамина В₁₂ на белую кровь, то в доступной литературе каких-либо ясных указаний найти не удалось. В этом отношении заслуживает внимания следующее наблюдение.

Больная К., 44 лет, по поводу панариция I пальца правой кисти поступила в крайне тяжелом состоянии в госпитальную хирургическую клинику Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института 2/I 1954 г. Анализ крови: Нб 42%, эр. 2 940 000, цветной показатель 0,73, л. 350 в 1 мм³ (трижды проверено), б. 0, э. 0, плазматических клеток 1, ретикулоэндотелиальные клетки 8, с. 7%, лимф. 76%, мон. 8%; РОЭ 55 мм в час, тромбоцитов 82 200 в 1 мм³, ретикулоцитов 0,07%; время свертывания 5—6 минут, длительность кровотечения 2½ минуты.

Миелограмма от 4/I 1954 г.: миелобласты 2,8%, промиелоциты 13%, миелоциты нейтрофильные 3,6%, миелоциты эозинофильные 0, метамиелоциты нейтрофильные 1%, метамиелоциты эозинофильные 0, палочкоядер-

ные 0,4%, сегментоядерные 0,4%, базофилы 0, эозинофилы 0, лимфоциты 11,6%, моноциты 0,2%, ретикуло-эндотел. 2,6%, плазматические клетки 4%, проэритробласты 3%, эритробласты базофильные 3,4%, эритробласты полихроматофильные 19%, эритробласты ортохромные 34%, мегакарициты 0,4%, клетки Гумпрехта 0,6.

Периферическая кровь 4/I 1954 г.: Нб 39%, эр. 2 640 000, цветной показатель 0,75; л. 350 в 1 мм³, с. 3%, лимф. 91%, мон. 6%; РОЭ 70 мм в час.

Был поставлен диагноз: септический агранулоцитоз.

С 4/I 1954 г. назначен пентоксил, и 6/I больная переведена в терапевтическую терапевтическую клинику Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института. Проводимая терапия: пентоксил, пенициллин, стрептомицин, два переливания крови по 100 мл, 7/I 1954 г. развился отек легких, который был ликвидирован введением строфантина и хлористого кальция.

Несмотря на все принятые меры, число лейкоцитов снизилось до 240 в 1 мм³. С этого момента к проводимой терапии добавляется витамин В₆ — 50 мг и витамин В₁₂ — 15 γ в день. 8/I число лейкоцитов возрастает до 880, а 9/I — до 2 800 в 1 мм³.

Анализ крови 11/I: Нб 54%, эр. 3 680 000, ретикулоцитов 0,14; л. 5 800, миэлобласты 2, плазматические клетки 2, п. 26%, с. 54%, лимф. 8%, мон. 8%, тромбоцитов 328 000.

К 14/I число лейкоцитов, несмотря на отмену 11/I пентоксила, пиридоксина и витамина В₁₂, возросло до 9 600.

К 29/I число лейкоцитов вновь снижается до 2 800 и, несмотря на включение пентоксила, продолжает падать до 1 800, а к 24/II — до 800 в 1 мм³.

25/II назначают лишь один витамин В₁₂, после чего к 2/III число лейкоцитов повышается до 1 500, а к 24/III — до 7 000 в 1 мм³.

С тех пор и до настоящего времени при повторных осмотрах больная остается практически здоровой, контрольные анализы крови не выявляют патологических изменений.

Заключительный диагноз: сепсис с резким угнетением функции костного мозга (гипорегенераторная анемия и синдром агранулоцитоза); двусторонняя пневмония; гипертоническая болезнь (переходная стадия); трофические изменения в зеве и гортани.

Анализ данного случая не дает права делать каких-либо определенных заключений в отношении воздействия витамина В₁₂ на лейкопоэз, но представленные материалы, безусловно, заслуживают внимания и дальнейшего изучения.

Витамин В₁₂ и фолиевая кислота рекомендуются как один из лучших препаратов при лечении спру. Ведущим симптомом спру, как известно, является стеаторрея. Другие весьма яркие признаки этого заболевания: глоссит, изъязвления и трещины языка, гиперкератоз. Обычным спутником спру является макроцитарная и гиперхромная анемия.

В последнее время спру рассматривается как болезнь недостаточности фолиевой кислоты и, надо полагать, витамина В₁₂.

При спру происходит нарушение абсорбционного механизма в тонком кишечнике. Различные факторы (острая и хроническая дизентерия, другие кишечные инфекции, паразитозы, наличие патологической кишечной микрофлоры) являются причиной нарушений процессов всасывания всех необходимых организму пищевых веществ (белков, жиров, углеводов), в том числе фолиевой кислоты и витамина В₁₂. Спустя некоторое

время в патологический процесс включается и костный мозг. Мегалобластическая анемия, глоссит и стоматит являются спутниками своеобразных кишечных расстройств, возникающих при спру.

Приводим два клинических наблюдения по лечению спру витамином В₁₂.

1. Больной З., 37 лет, находился под наблюдением пропедвтической терапевтической клиники Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института по поводу нетропического спру. Жалобы при первом поступлении в клинику на жидкий обильный стул 4—6 раз в сутки, прогрессирующую потерю в весе, общую слабость, понижение работоспособности. В 1942 г. были поносы, связываемые больным с неполноценным питанием. Данное заболевание началось остро в августе 1953 г. после употребления недоброкачественной пищи. Через несколько дней стул нормализовался. Месяц спустя больному проводилось изгнание аскарид сантонином, после чего вновь появился жидкий стул до 12 раз в сутки. С тех пор поносы не прекращаются и отмечается прогрессирующее исхудание.

С 12/I по 12/II 1953 г. находился на излечении в нашей клинике. Была получена копрограмма, типичная для спру. Лечение сульгином и внутривенное введение больших доз витамина В₁, никотиновой кислоты, рибофлавина дало лишь некоторое улучшение.

Повторно больной поступил в клинику 18/III 1954 г. с теми же жалобами. Объективно: пониженное питание, сухая кожа, явления гиперкератоза на коже локтей. Органы грудной клетки без патологических изменений. Живот мягкий, пальпируемый отрезок толстого кишечника обычного тонуса, урчание и шум плеска в области слепой и подвздошной кишок.

Кал: посевы кала на дизентерию отрицательные.

Реакция Видаля на дизентерийные культуры отрицательна.

Копрограмма: выраженный оральный, энтеральный, цекальный, колдистальный и панкреатический синдромы. Лиэнтерия с выраженной стеатореей.

Кровь: Hb 66%, эр. 3 360 000, цветной показатель 0,84, л. 9 300, п. 8%, с. 65%, лимф. 20%, мон. 7%; РОЭ 36 мм в час.

Желудок: свободная соляная кислота 0—30, общая кислотность 10—38.

Рентгенологически: явления дискинезии тонкого и толстого кишечника.

Ректороманоскопически: ограниченный, умеренно выраженный проктит.

Лечение: внутримышечно 90 γ витамина В₁₂ в течение 3 недель, а затем 30 γ того же витамина в неделю в течение 2 месяцев. После лечения отмечено резкое улучшение. Общее состояние стало вполне удовлетворительным, больной прибавил в весе, окреп, стул нормализовался.

Копрограмма без отклонений от нормы.

Кровь: Hb 75%, эр. 4 280 000, цветной показатель 0,89; РОЭ 30 мм в час.

2. Больная Я., 40 лет, поступила в пропедвтическую терапевтическую клинику Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института 26/IV 1954 г. по поводу поносов, беспокоящих больную с ноября 1953 г.

Клинический диагноз: спру.

Больная крайне истощена, встает с постели только с посторонней помощью. Кожа сухая, явления гиперкератоза на коже локтей и колен. Язык красный, блестящий, гладкий.

Копрограмма: неусвояемость всех пищевых веществ — лиэнтерия с резко выраженной стеатореей (нейтральный жир, жирные кислоты, мыла).

Назначение легко усвояемой диеты, богатой белком, больших доз витамина В₁, никотиновой кислоты, рибофлавина, витамина С особых сдвигов не дали. Заметное улучшение наступило после включения в терапию витамина В₁₂ по 30 γ в сутки в течение 3 недель, а затем по 30 γ в неделю в течение месяца. Больная выписалась из клиники с прибавлением в весе 7 кг и при наличии оформленного стула.

Приведенные две истории болезни свидетельствуют об эффективности витамина B_{12} в терапии спру и спруподобных заболеваний.

Учитывая липотропное действие витамина B_{12} и регулирующее влияние фолиевой кислоты на обмен холина, оба эти витамина могут быть включены в комплексную терапию различных заболеваний печени, в частности, циррозов.

Все сказанное свидетельствует о широком и своеобразном физиологическом диапазоне действия фолиевой кислоты и витамина B_{12} и определяет круг клинических показаний для применения этих витаминов.

Витамин B_{12} и фолиевая кислота показаны в лечении болезни Аддисон-Бирмера и других мегалобластических, макроцитарных и гиперхромных анемий различной этиологии.

Фолиевая кислота, не оказывая лечебного и профилактического действия на неврологические проявления болезни Аддисон-Бирмера, значительно уступает по своей гематологической активности витамину B_{12} .

Лейкопении, гранулоцитопении как осложнения терапии сульфаниламидами, метилтиоурацилом, лучевой болезни и отравления бензолом показаны для лечения фолиевой кислотой и, по нашему мнению, витамином B_{12} .

Витамин B_{12} и фолиевая кислота относятся к эффективным терапевтическим агентам при спру и спруподобных заболеваниях.

Необходимо дальнейшее, более глубокое и длительное изучение витамина B_{12} и фолиевой кислоты биохимиками, физиологами и клиницистами.

ЛИТЕРАТУРА

- Ефремов В. В., Труды Всесоюзной конференции по витаминам, 1940, 219.
Труфанов А. В., Успехи современной биохимии, 1947, 1, 161.
Труфанов А. В., Успехи современной биологии, 1950, 29, 3, 464.
Труфанов А. В., Витамины и авитамины, М., 1950.
Berd H., Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1950, 73, 372.
Burns M. and McKibbin J., J. Nutrition, 1951, 44, 487.
Glass G., Boyd L. a. al., Science, 1952, 115, 101.
Gyorgy P., Rose, Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1950, 73, 372.
Spies T., Haser R. a. al., Intern. Zschr. Vitaminforsch., 1951, 21, 2/3.
Welch A. and Nichol C., Ann. Review Biochem., 1952, 21, 633.
Wintrobe M. and Cartwright R., Trans. Ass. Amer. Physiology, 1949, 62, 192.

ОБМЕН ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И ВИТАМИНА В₁₂ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЭНТЕРОКОЛИТАХ С АНЕМИЯМИ

Проф. И. Б. Лихциер, Б. М. Брагинский и В. Н. Гершанович

Из факультетской терапевтической клиники (зав. — проф. И. Б. Лихциер)
Сталинабадского медицинского института (дир. — член-корреспондент
Академии наук Таджикской ССР Я. А. Рахимов)

В зонах с жарким климатом, в том числе в Средней Азии, анемические состояния встречаются значительно чаще, чем в районах Советского Союза с умеренным климатом. Основной группой являются больные, у которых анемии развиваются на фоне кишечных расстройств — хронических энтероколитов. В части случаев эти кишечные расстройства присоединяются к гепатолиенальному синдрому малярийного происхождения. Особое значение для развития наиболее тяжелых форм анемий имеют у больных женщин предшествовавшие беременности и длительное кормление.

За 1953 и 1954 гг. через нашу клинику прошло около 170 таких больных. Больные поступали в общем порядке из различных районов республики. Из них около 30 больных поступило с процентом гемоглобина от 8 до 15, т. е. находилось в весьма тяжелом состоянии. Если учесть наличие значительного числа амбулаторных и субклинических форм, то проблему этих анемий следует считать существенным вопросом краевой патологии.

Сочетание кишечных расстройств с анемией в субтропиках и тропиках описано давно. Известны заслуги А. Н. Крюкова в изучении анемии при так называемом спру. Анемии при спру в дальнейшем изучались И. А. Кассирским, Н. И. Исмаиловым, Г. А. Алексеевым и др. В зарубежной литературе, кроме того, описываются нутритивные макроцитарные анемии, тропические макроцитарные анемии, также протекающие большей частью с кишечными нарушениями и наблюдающиеся в тропиках и субтропиках (Уиллс, Чоудхури, Кемп, Троуэл, Фейрли, Маллярмэ и др.).

В огромном большинстве случаев клиническая картина болезни у наших больных не подходила под картину спру. Из наших больных группа в 40 человек подверглась тщательному

клиническому, ректоскопическому, копрологическому и бактериологическому изучению (Р. Ф. Блюменталь и Г. А. Капельгородская). Была выявлена пара- и метадисентерийная природа имевшихся у этих больных хронических энтероколитов в большинстве случаев.

Анемия носила обычно макроцитарный характер (эритроцитометрические кривые изучены Н. Л. Половой), но являлась нормо- или гипохромной. В костном мозгу лишь в половине изученных случаев были обнаружены мегалобласты — смешанное мегаломакронормобластическое и мегалонормобластическое кроветворение (О. И. Андреева). В половине же случаев кроветворение носило характер нормобластический (большей частью макрономобластический).

Изучение этих анемий в нашей клинике позволяет предположить, что их развитие обусловлено комплексом взаимопереплетающихся факторов. Хронический энтероколит приводит к нарушению всасывания ряда веществ (в том числе и железа), необходимых для нормального кроветворения. Из патологически измененного кишечника идет ряд нейрорефлекторных воздействий, отрицательно действующих на кроветворение либо непрямым путем, нарушая функции органов, имеющих отношение к нормальному кроветворению, либо, возможно, и прямо — воздействуя на костный мозг. Помимо того, изменяется микрофлора кишечника и нарушается биосинтез ряда витаминов комплекса В, необходимых для кроветворения. Возможно, имеет значение и всасывание токсических веществ из пораженного кишечника. Все эти факторы, безусловно, отрицательно воздействуют на желудок (больше чем у половины наших больных была отмечена ахилия или резкое снижение кислотности) и, что особенно важно, на печень.

Изучение функционального состояния печени с помощью многих тестов (З. С. Касимова и Л. В. Грушина) выявило значительные расстройства печеночных функций у этих больных.

Наличие дефицита железа доказала Н. Л. Попова.

Повидимому, отрицательное значение имеет и высокая температура летом. Она неблагоприятно влияет на функции органов пищеварения и, возможно, более прямым путем на кроветворение. Есть основания полагать, что в жаркие месяцы повышается потребность организма в ряде витаминов комплекса В. Известным подтверждением отрицательной роли высоких температур летом служит тот факт, что значительное большинство больных поступало в клинику в жаркое время года.

Очень большое значение в генезе макроцитарных тропических и субтропических анемий придается в зарубежной литературе недостаточному питанию. Однако, по нашим данным, лишь у 1/4 больных можно было говорить о калорически достаточном, но нерациональном питании с резким преобладанием углеводов. У остальных же больных питание было вполне удовле-

творительным и разносторонним. Можно полагать, что режим питания, оптимальный для средней полосы Советского Союза, может оказаться субоптимальным для субтропических районов, особенно в отношении ряда витаминов комплекса В, в силу чего может развиваться витаминная недостаточность. Не исключена возможность неблагоприятного влияния на течение хронического энтероколита также некоторых методов обработки пищи, распространенных в Средней Азии (например, широкое потребление лепешек вместо хлеба). Учитывая комплексный генез этих анемий и связь факторов патогенеза с краевыми особенностями, мы обозначаем эти анемии общим термином «субтропические». Все указанные неблагоприятные факторы приводят в конечном счете у больных с энтероколитами к дефициту ряда витаминов комплекса В, в том числе важнейших для нормального кроветворения: фолиевой кислоты, витамина В₁₂ и близких к ним соединений.

Все изложенное и заставило нас заняться изучением обмена фолиевой кислоты и витамина В₁₂ у больных с энтероколитами.

Нами определялось выделение фолиевой кислоты с мочой по методу Н. А. Андреевой и В. Н. Букина. В контрольной группе (5 человек в период выздоровления после легкой пневмонии) суточное выделение фолиевой кислоты с мочой составляло от 4,6 до 8 мг. У 3 больных хроническим энтероколитом без анемии выделение составляло от 4,4 до 5,8 мг. Из 12 больных с хроническим энтероколитом и анемией 9 выделяли в сутки от 0,6 до 2,2 мг, а 3 остальных — от 3,2 до 4,2 мг фолиевой кислоты с мочой. Таким образом, у больных последней группы отмечается значительное снижение выделения фолиевой кислоты. Представляют большой интерес наблюдения над выделением фолиевой кислоты с мочой у 4 больных с циррозом печени, но без выраженной анемии: все они выделяли в сутки больше 8 мг (до 14 мг) фолиевой кислоты. Повидимому, это указывает на нарушение роли печени в утилизации и депонировании фолиевой кислоты.

Нагрузка 10 мг фолиевой кислоты внутрь у больных с анемиями (рис. 1) приводила к некоторому незначительному повышению выделения ее с мочой в день нагрузки с возвратом к исходному уровню на следующие сутки. Исследование суточного выделения фолиевой кислоты у этих же больных после проведенного лечения фолиевой кислотой (0,01 г 3 раза в день в течение 8 дней) показало явное увеличение суточного ее выделения. Повторная нагрузка 10 мг фолиевой кислоты дала значительно больший рост выделения ее в день нагрузки. Однако часть нагрузочной дозы задержалась в организме, что объясняется, повидимому, расходом фолиевой кислоты на выравнивание дефицита.

Таким образом, на основании наших данных можно было бы полагать, что изучаемые нами макроцитарные анемии отно-

сятся к фолиеводефицитным. Это в известной степени соответствует прекрасным результатам лечения некоторых наших больных фолиевой кислотой, что будет сообщено особо. Такая точка зрения в отношении подобного типа анемий, основывающаяся лишь на результатах лечения, имеется и в литературе.

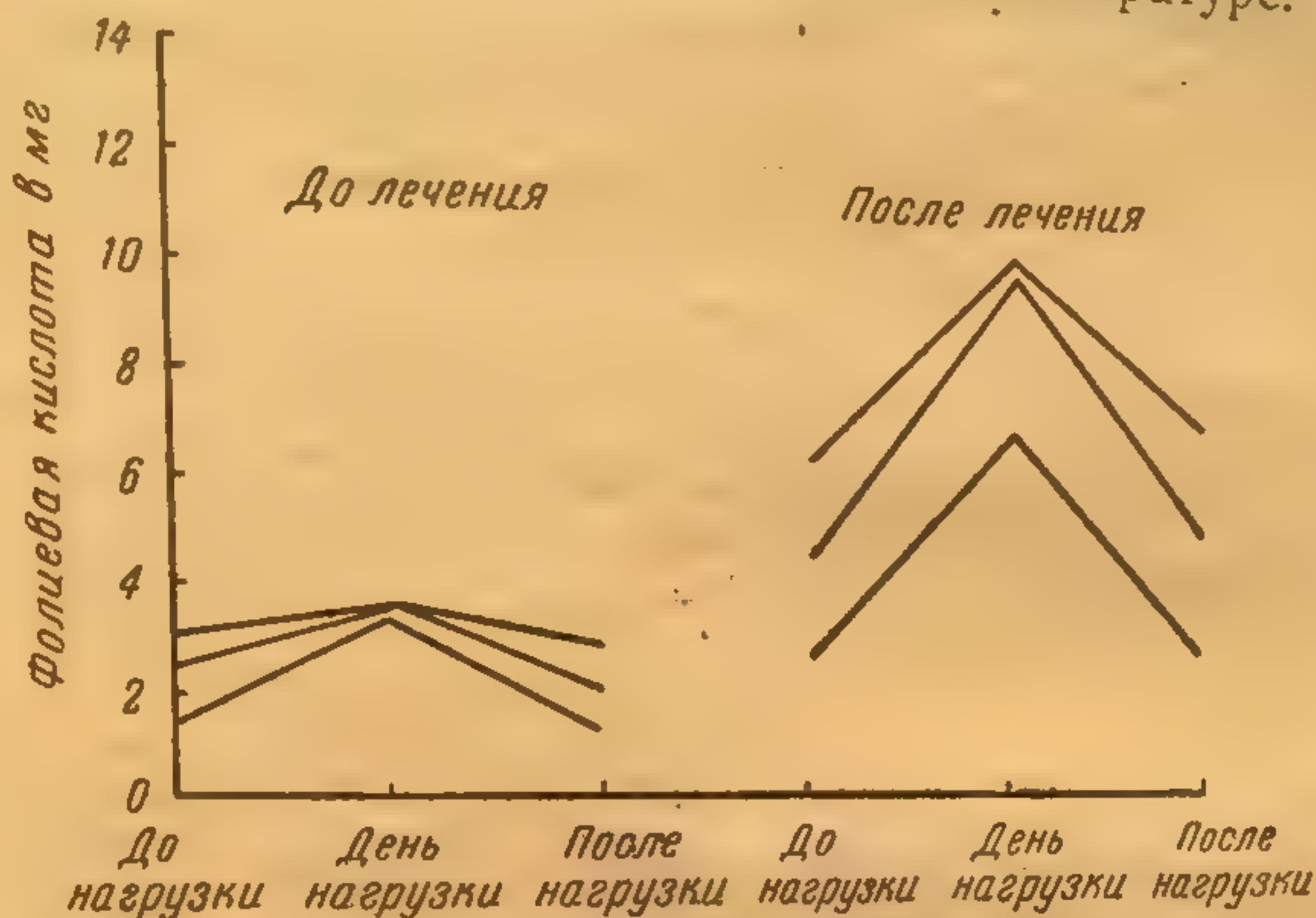


Рис. 1. Влияние лечения фолиевой кислотой на суточное выделение ее до и после нагрузки.

Однако наблюдения над отдельными больными, рефрактерными к фолиевой кислоте, выраженный положительный эффект у некоторых больных от витамина B_{12} , главное, результаты исследования обмена витамина B_{12} у наших больных заставили нас изменить эту точку зрения.

В клинике проводилось определение витамина B_{12} в сыворотке крови и в моче по микробиологической методике, разработанной В. Н. Букиным и его сотрудниками. Небольшие видоизменения пришлось внести лишь в обработку сыворотки крови. Метод оказался хотя и трудоемким, но вполне применимым в клинике и дающим четкие результаты.

Нами было обследовано 24 человека¹, из которых 6 составили контрольную группу, 3 — больные с хроническим энтероколитом без анемии, 11 — больные с хроническим энтероколитом и анемией и 4 — больные с циррозом печени (рис. 2).

В контрольной группе уровень B_{12} в сыворотке крови составлял 150—280 $\mu\text{г}/\text{мл}$ ², что соответствует литературным данным (например, Моллин и Росс считают самой нижней границей нормы 100 $\mu\text{г}/\text{мл}$). У 3 больных с хроническим энтероколитом без анемии содержание B_{12} в сыворотке крови состав-

¹ За 1955 г. число обследованных больных значительно увеличилось и достигает 85 человек.

² $\mu\text{г}$ равен одной миллионной доле микрограмма.

ляло 100, 120 и 180 $\mu\text{г/мл}$. Приблизительно те же цифры (100, 120, 170, 200 $\mu\text{г/мл}$) были обнаружены у больных с циррозом печени. В названных случаях можно говорить лишь о тенденции к снижению содержания B_{12} в крови.

У больных с хроническим энтероколитом и анемиями дело обстоит иначе. У 8 из них концентрация витамина B_{12} в сыворотке крови составляла от 40 до 80 $\mu\text{г/мл}$, т. е. была явно,

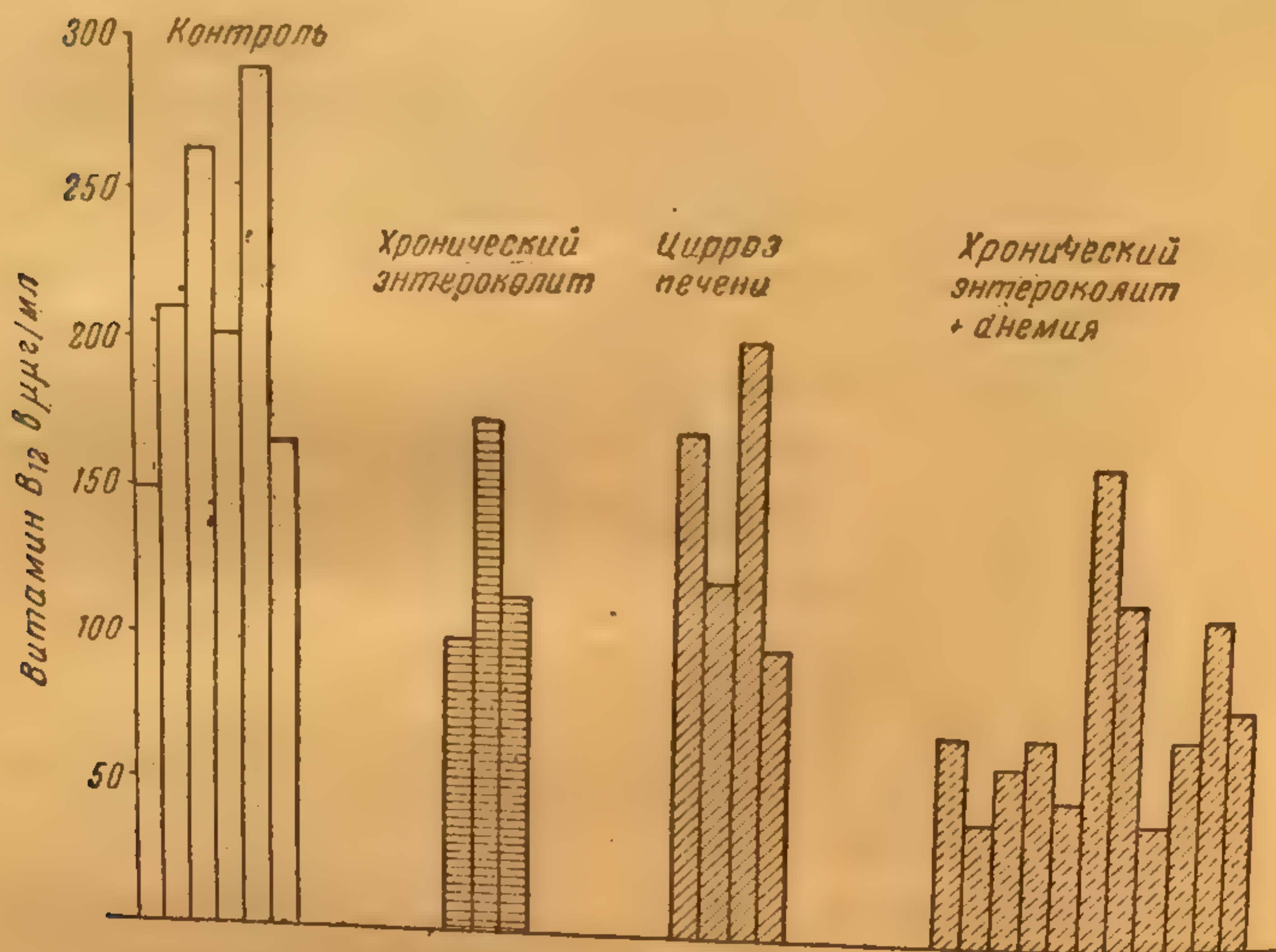


Рис. 2. Содержание витамина B_{12} в сыворотке крови.

а у 4 больных резко снижена. У 3 других больных эта концентрация соответственно равнялась 110, 120 и 160 $\mu\text{г/мл}$. У последнего больного со сравнительно высокой концентрацией витамина B_{12} в крови лечение фолиевой кислотой не дало положительного эффекта.

У всех указанных 24 лиц была проведена проба с нагрузкой. Внутримышечно было введено 15 $\mu\text{г}$ витамина B_{12} в растворе, и сыворотка крови исследовалась через час, сутки и 3 суток после указанной инъекции. Полученные кривые представляют значительный интерес. В контрольной группе (рис. 3) после подъема на 50—100% концентрация витамина B_{12} в сыворотке крови через 1—3 суток приходила к исходному. Больные с хроническими энтероколитами без анемии реагировали так же, как контрольная группа. У больных же с хроническим энтероколитом и анемией уровень витамина B_{12} в сыворотке крови не приходил к исходному и через 3 суток (рис. 4).

Большой интерес представляют также кривые больных с циррозом печени (рис. 5). Эти кривые показывают значитель- но большой подъем через час и не возвращаются к исходной

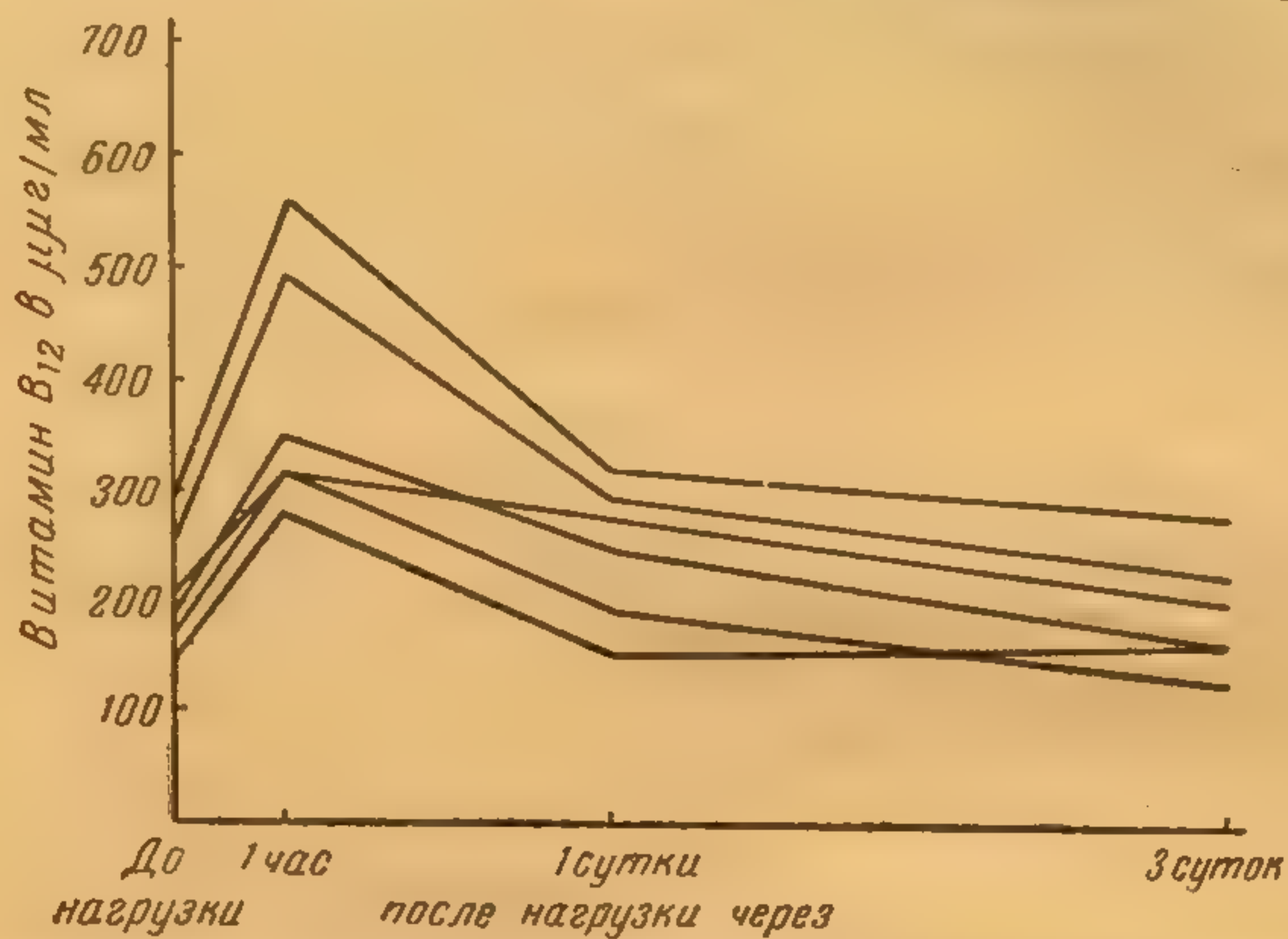


Рис. 3. Содержание витамина В₁₂ в сыворотке крови по- сле нагрузки в контрольной группе.

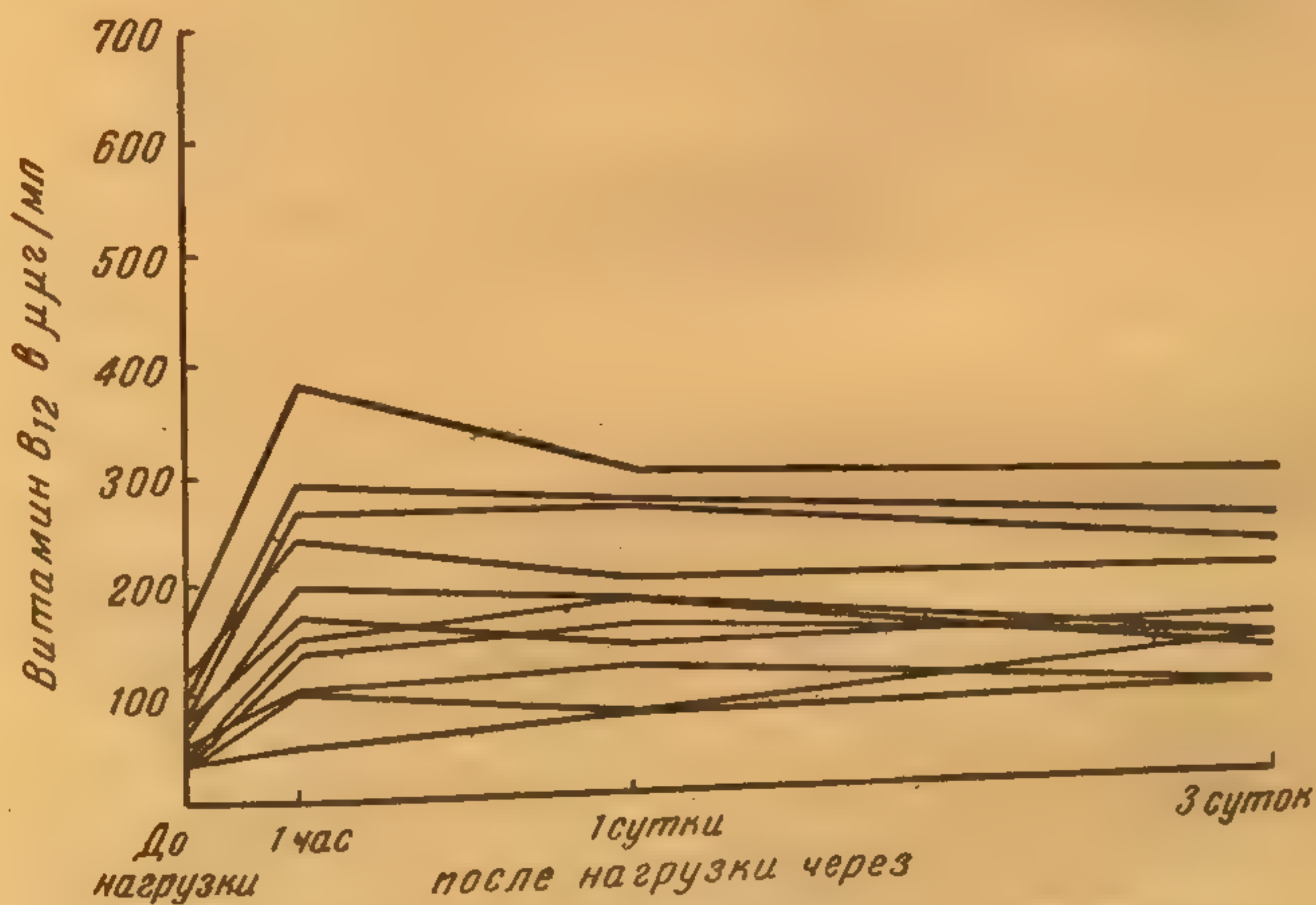


Рис. 4. Содержание витамина В₁₂ в сыворотке крови после на- грузки у больных анемией.

величине через 3 суток. Здесь также приходится думать о нарушении функций печени, относящихся к использованию и депонированию витамина В₁₂. Возможно, что и у наших боль- ных с анемиями отсутствие возврата к исходной величине через

3 суток связано с отмеченными выше нарушениями у них функций печени. Изучение суточного выделения витамина B_{12} с мочой (рис. 6) показало, что оно в различных группах обследованных

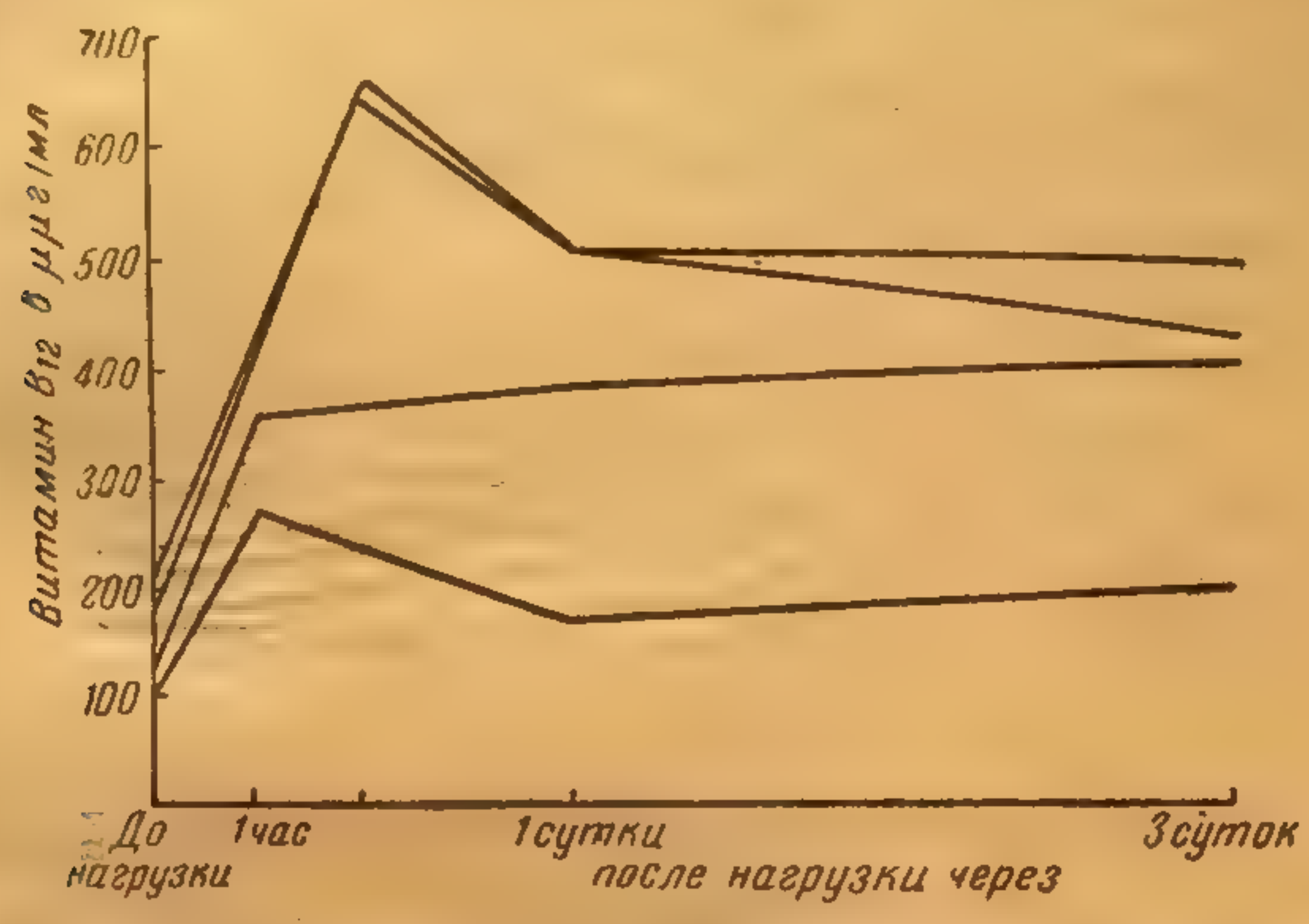


Рис. 5. Содержание витамина B_{12} в сыворотке крови после нагрузки у больных циррозом печени.

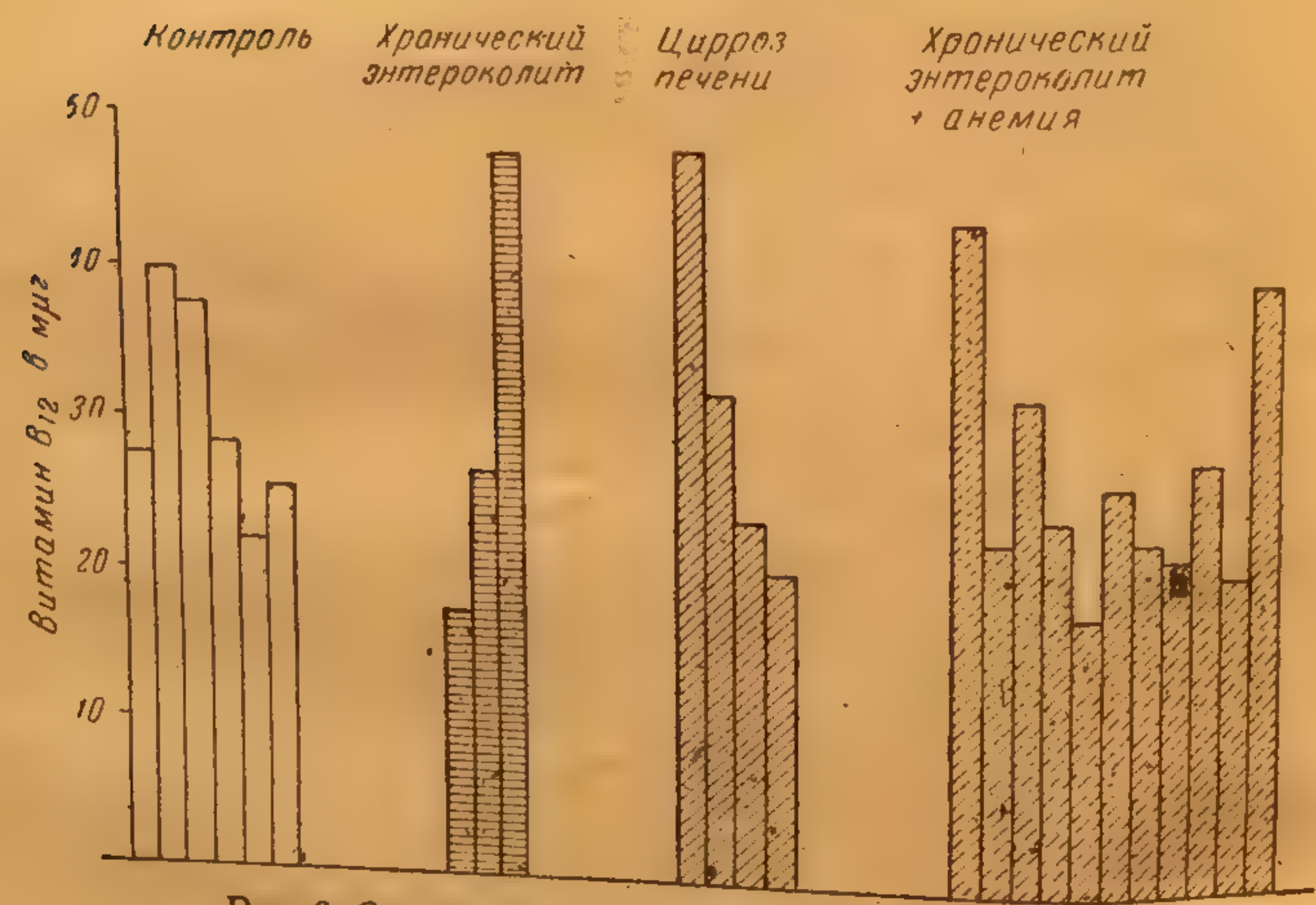


Рис. 6. Суточное выделение витамина B_{12} с мочой.

больных не отличается существенно от такового у лиц контрольной группы. После внутримышечной нагрузки витамином B_{12} определяли его выделение с мочой в течение 3 суток у всех указанных лиц. Наибольшим после нагрузки оказалось выделение у больных с циррозом печени (рис. 7), что вновь

подтверждает
ших отношений
Рост же
группе (рис.
также с хро
ей (рис. 9),

Витамин B_{12} в мкг

Пара
трольной
с анемия
ния в кр
Мож
зывания
мых для
Наш
отношен
некотор
Для эт
ливой
больны
ским э
мечен
м очо
ческой
продол

подтверждает предположение о нарушении ее функций, имеющих отношение к обмену витамина В₁₂.

Рост же выделения витамина В₁₂ с мочой в контрольной группе (рис. 8) у больных с хроническими энтероколитами, а также с хроническими энтероколитами, осложненными анемией (рис. 9), оказался одинаковым.

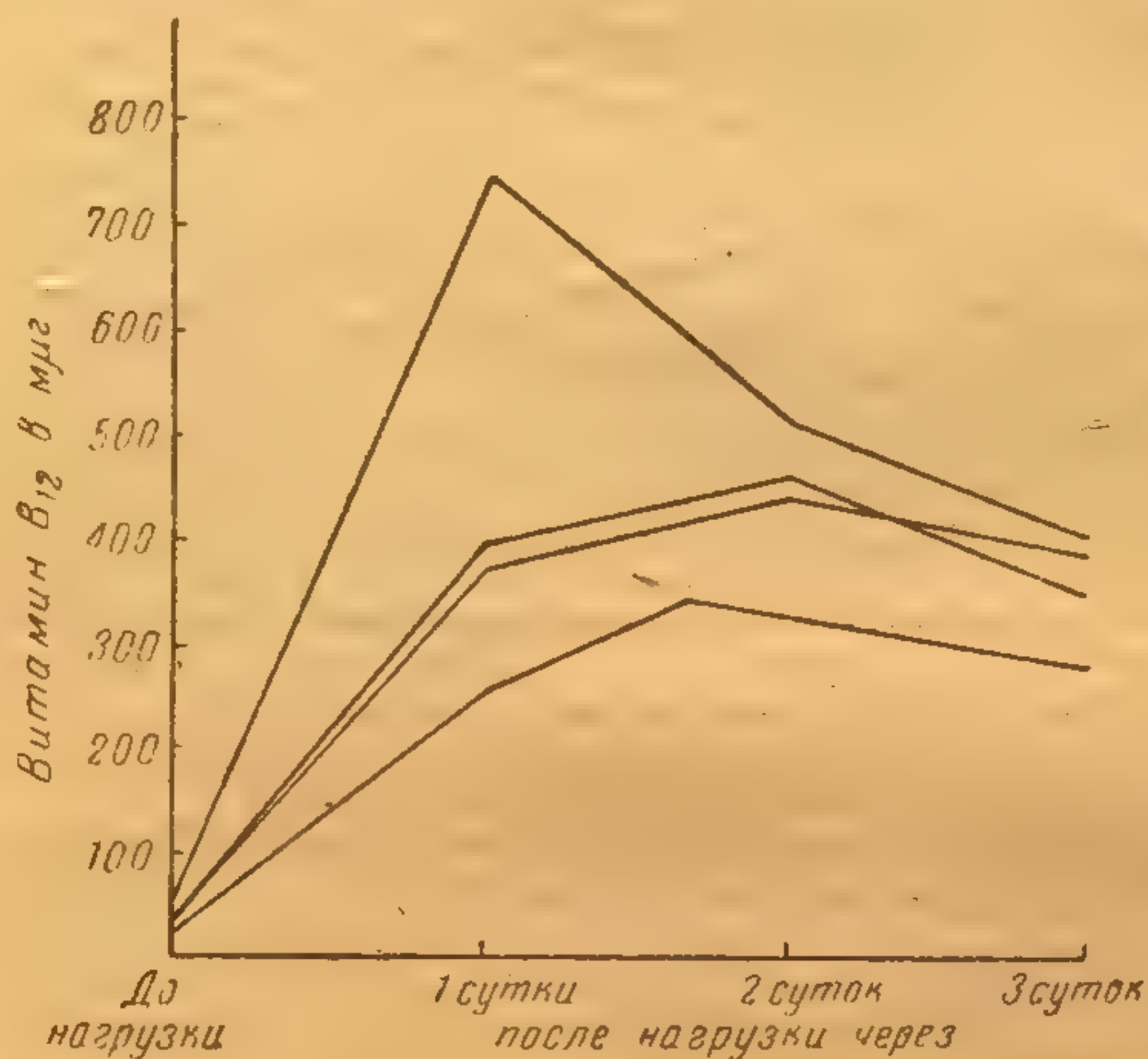


Рис. 7. Суточное выделение витамина В₁₂ с мочой после нагрузки при циррозах печени.

Парадоксальный на первый взгляд факт одинакового с контрольной группой суточного выделения витамина В₁₂ больными с анемиями до и после нагрузки при наличии явного его снижения в крови требует объяснения.

Можно думать либо о недостатке белков, нужных для связывания витамина В₁₂, либо об отсутствии веществ, необходимых для его утилизации.

Наши, правда, немногочисленные наблюдения над взаимоотношением фолиевой кислоты и витамина В₁₂, возможно, дают некоторые указания о путях решения поставленного вопроса. Для этого мы определили у 4 больных выделение с мочой фолиевой кислоты после нагрузки витамином В₁₂ (рис. 10). У всех больных (один — с апластической анемией, один — с хроническим энтероколитом, 2 — с «энтероколитической» анемией) отмечен подъем выделения фолиевой кислоты с мочой в день нагрузки. У 2 больных с «энтероколитической» анемией подъем выделения фолиевой кислоты с мочой продолжается, как мы видим, и в течение следующих суток

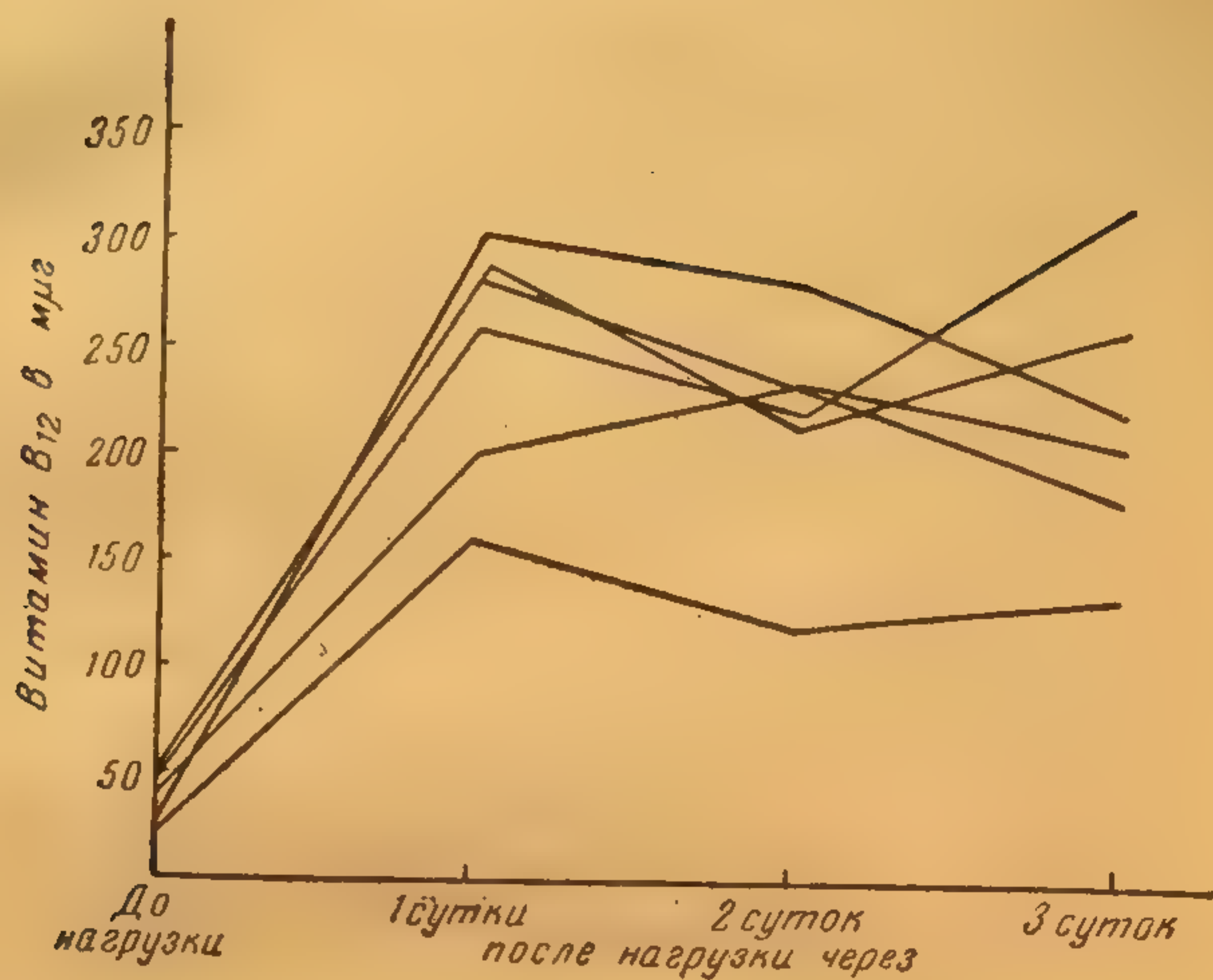


Рис. 8. Суточное выделение витамина В₁₂ с мочой после нагрузки в контрольной группе.

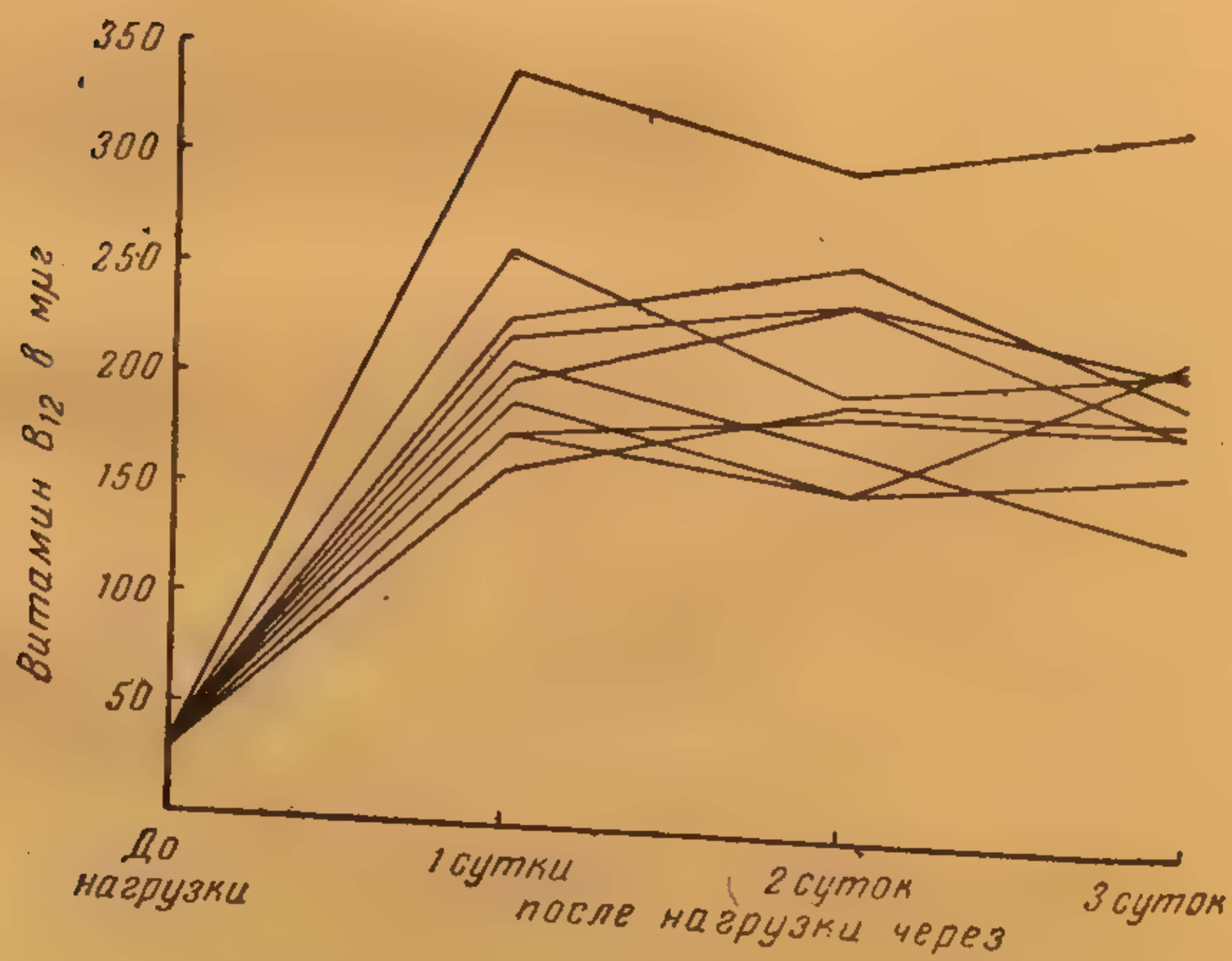


Рис. 9. Суточное выделение витамина В₁₂ с мочой после нагрузки у больных анемией.

даже на 60%
лучены на
вой кислото

фоллиевая кислота 0 мг

Рис. 10. Вл

Рис. 11.

жание
наблюд
и в од
шении

даже на более высоких цифрах. Еще более важные данные получены нами при выяснении вопроса о влиянии лечения фолиевой кислотой (0,01 г 3 раза в день в течение 8 дней) на содер-

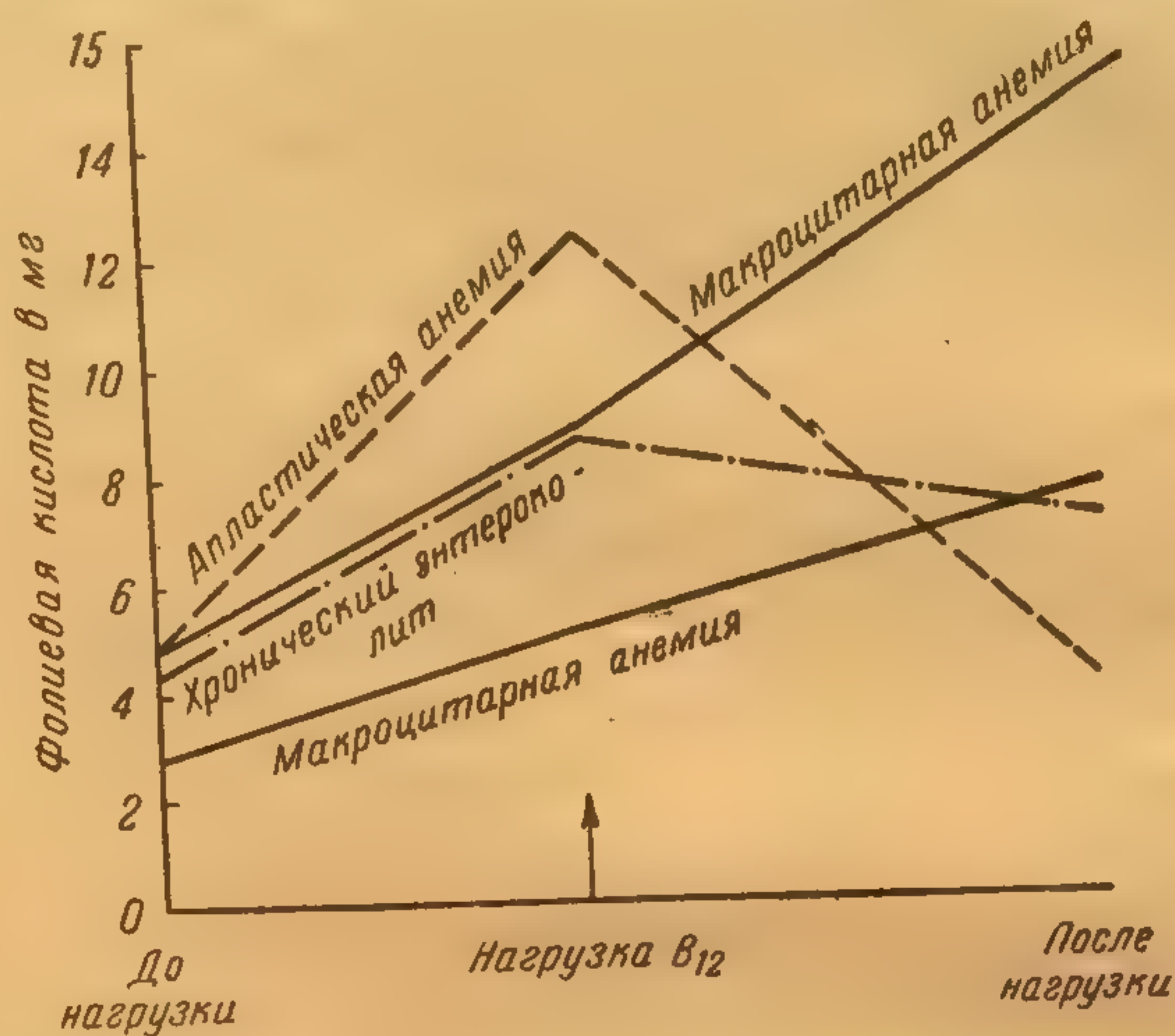


Рис. 10. Влияние витамина B_{12} на суточное выделение фолиевой кислоты с мочой.

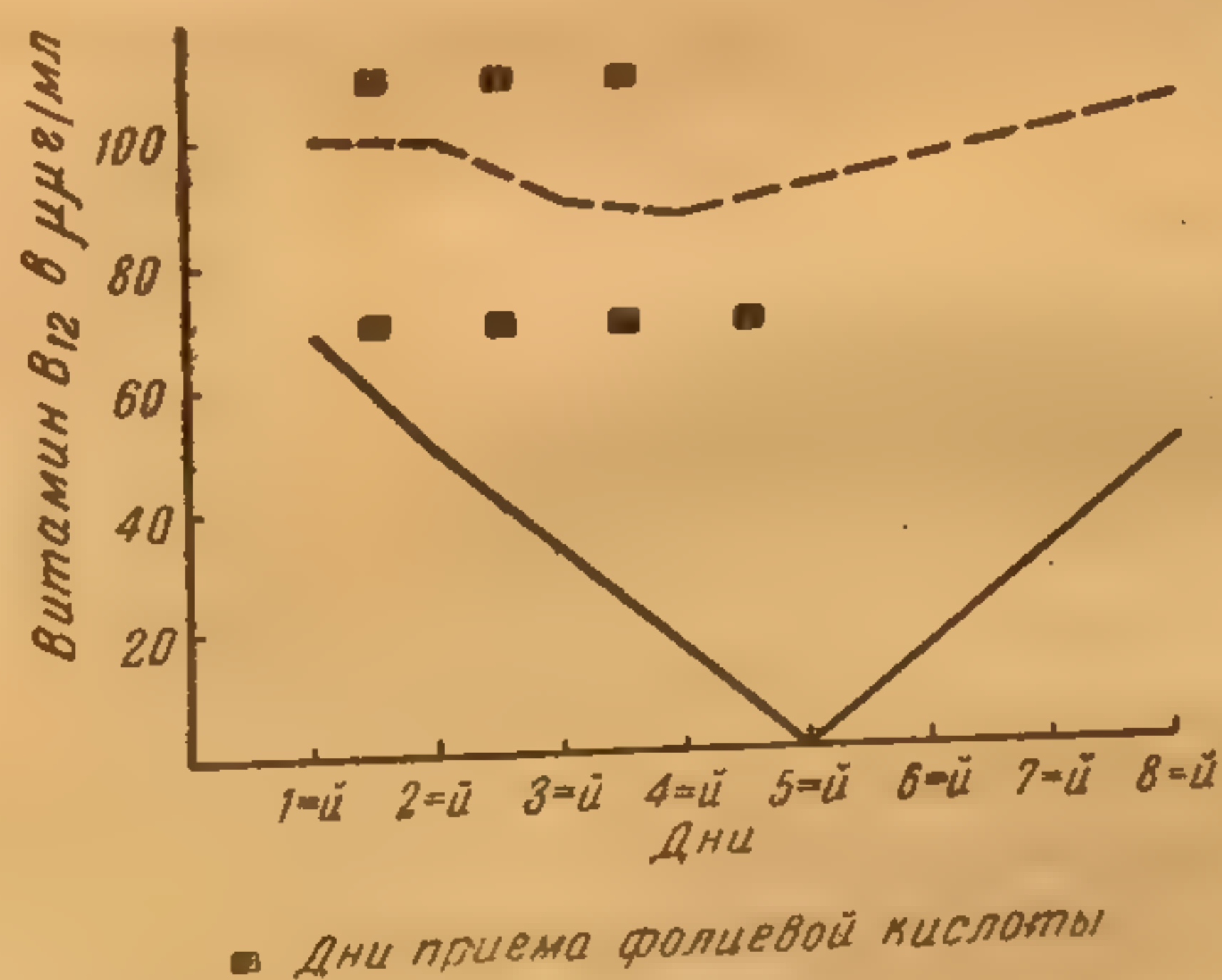


Рис. 11. Влияние фолиевой кислоты на уровень витамина B_{12} в крови у больных анемией.

жание витамина B_{12} в крови и выделение его с мочой. В обоих наблюдениях уровень витамина B_{12} в крови (рис. 11) снизился и в одном из них дошел до нуля. То же отмечается в отношении суточного выделения витамина B_{12} с мочой (рис. 12),

прослеженного в течение ряда дней. В обоих случаях это выделение снизилось, а в одном дважды доходило до нуля. После отмены фолиевой кислоты (нужно отметить, что общая доза ее была невелика) уровень витамина B_{12} в крови и выделение его с мочой начали тут же расти.

Мы не считаем возможным на основании этих немногочисленных наблюдений делать окончательные выводы. Однако, по нашему мнению, эти данные указывают на большую роль фо-

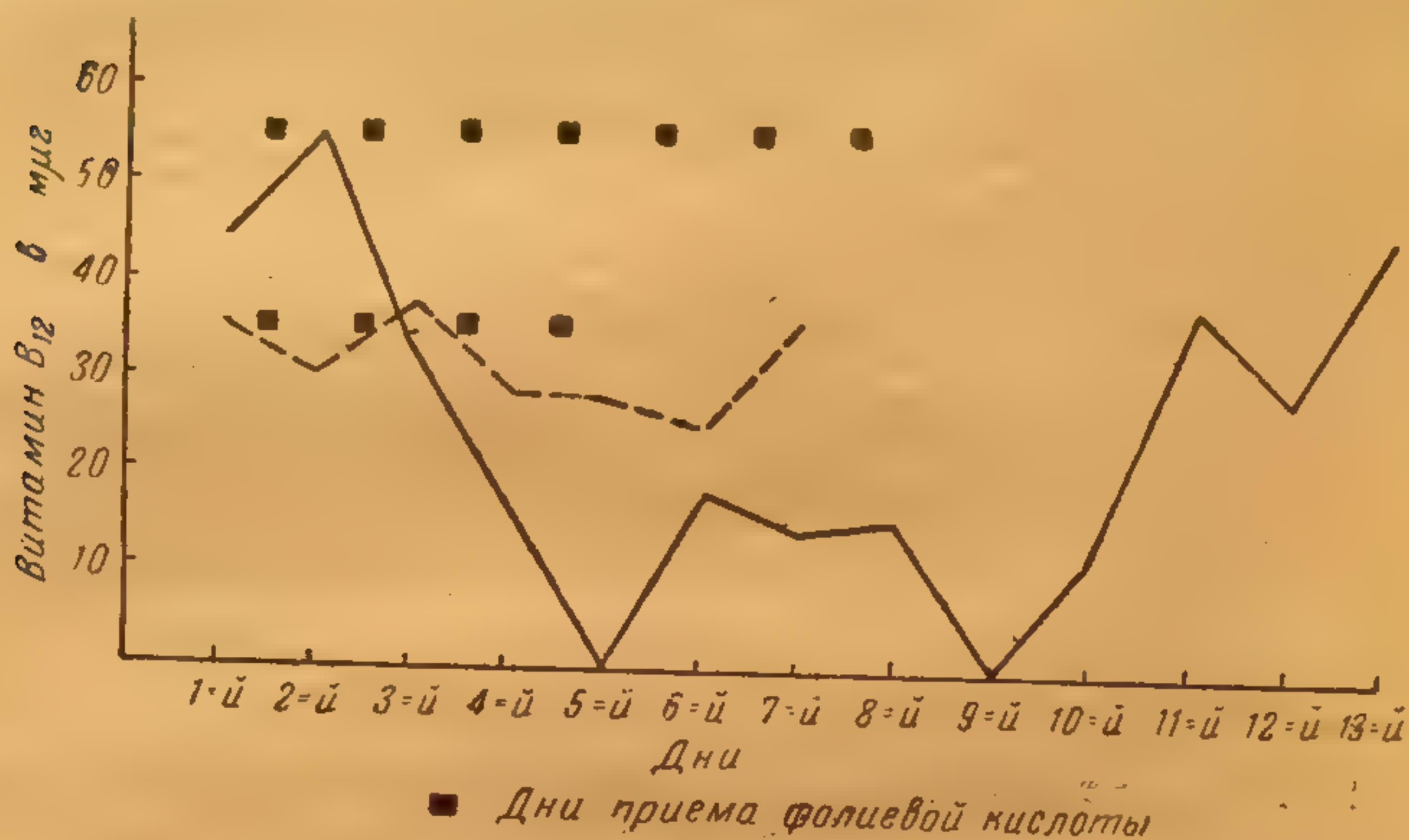


Рис. 12. Влияние фолиевой кислоты на суточное выделение витамина B_{12} с мочой.

лиевой кислоты в обеспечении утилизации витамина B_{12} , что может объяснить казавшийся парадоксальным факт выделения витамина B_{12} с мочой у наших больных в количествах, одинаковых по сравнению с контрольной группой. Повидимому, дефицит фолиевой кислоты приводит к нарушению утилизации витамина B_{12} , что сопровождается его выделением из организма.

Падение под влиянием фолиевой кислоты содержания витамина B_{12} в крови до нуля (ввиду его усиленной утилизации?) может объяснить наблюдаемые опасные неврологические последствия применения фолиевой кислоты в условиях витамина B_{12} -недостаточности (бирмеровская анемия). Приходится указать, что вопрос о взаимодействии этих двух витаминов является в настоящее время одним из важнейших вопросов гематологии.

Таким образом, мы полагаем, что в патогенезе изучаемых нами анемий большую роль играет сочетанный дефицит обоих витаминов — фолиевой кислоты и витамина B_{12} . Патогенетические представления, основанные лишь

на изучении терапевтического эффекта того или иного витамина, нельзя считать правильными, ибо возможно, что в некоторых случаях витамин B_{12} не действует из-за дефицита фолиевой кислоты.

Лишь детальное изучение обмена витаминов в совокупности с клиническими наблюдениями позволит правильно судить о патогенезе разбираемых заболеваний. Следует указать, что наблюдения нашей клиники позволяют говорить о большом влиянии витамина B_{12} и фолиевой кислоты на утилизацию железа костным мозгом. Таким образом, существует тесная связь между обменом основных гемопозитических веществ.

Мы полагаем, что изучение краевой патологии, помимо разрешения частных вопросов, может пролить свет и на некоторые общепатологические вопросы, в частности, например, вопросы взаимосвязи в патологии ряда витаминов В-комплекса, имеющих отношение к кроветворению.

ВИТАМИН В₁₂ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРНИЦИОЗНОЙ АНЕМИИ

Кандидат медицинских наук *Д. А. Левина*

Из терапевтической клиники Центральной клинической больницы имени Семашко Министерства путей сообщения. Научный руководитель — заслуженный деятель науки проф. И. А. Кассирский

Витамин В₁₂, изготовленный в лаборатории Академии наук СССР, руководимой проф. Н. В. Букиным, был использован нами для лечения 14 больных с рецидивом пернициозной анемии.

Хотя 14 больных представляют собой малочисленную группу, но общность результатов лечения и убедительность клинико-лабораторных тестов, которые мы избрали для оценки этого препарата, дали нам основание притти к определенным выводам и тем самым поделиться итогами нашего клинического наблюдения в настоящем сообщении.

Используя опыт наших предыдущих работ по изучению терапевтической активности антипернициозноанемических препаратов — камполона, антианемина, камполона МЖ, мы в качестве биологического метода использовали так называемый костномозговой метод биологической оценки препарата.

У 9 наших больных мы проверили костномозговое кроветворение накануне первого впрыскивания витамина В₁₂, через 24 и 48 часов после него; 4 больным мы ввели по 15 μ г, 5 — по 30 μ г препарата.

У всех больных наступила отчетливая трансформация кроветворения из мегалобластического в нормобластическое. В течение ближайших суток после введения однократной дозы витамина В₁₂ (15 или 30 μ г) мы в костном мозгу обнаруживали картину, весьма характерную для наступающей ремиссии: красные ядерные клетки становились гораздо меньше по своим размерам, ровнее по форме и величине, располагались довольно густыми очагами, ядра в них становились гораздо плотнее, приобретали колесовидную структуру (рис. 1 и 2).

Нельзя сказать, что мегалобласты полностью исчезали из костного мозга через 24 и 48 часов после введения однократной

массивной доз
так как мегал
В₁₂-витаминно

Рис. 1. К

Рис. 2
дения

ются» и в
в нормобл
утеряли с
после вве

массивной дозы витамина B_{12} . Этого и не следовало ожидать, так как мегалобласты, являясь морфологическим выражением B_{12} -витаминной недостаточности, не погибают, а «оздоравли-

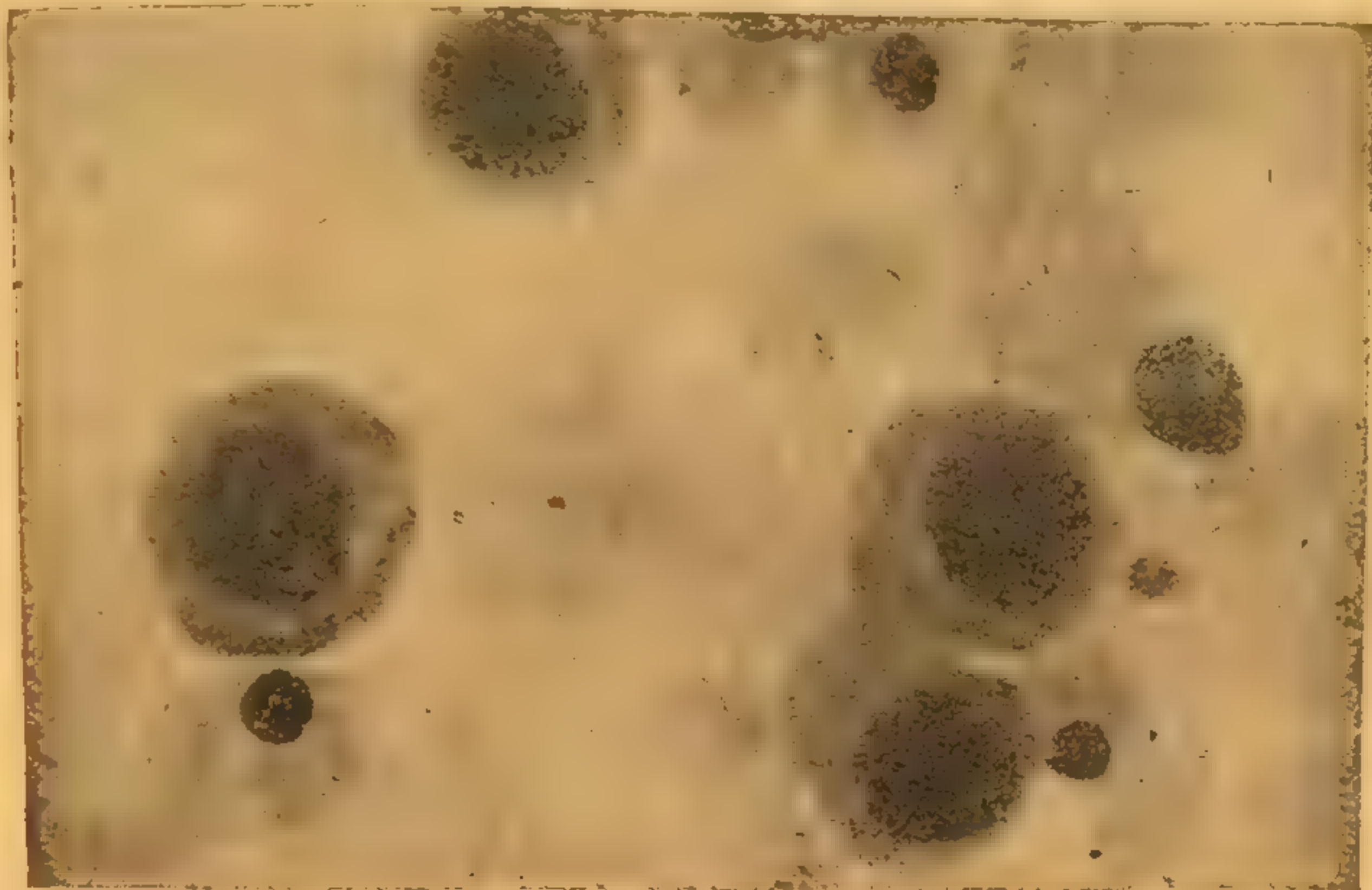


Рис. 1. Костный мозг больного М. до лечения. Ортохромные, полихроматофильные мегалобласты.

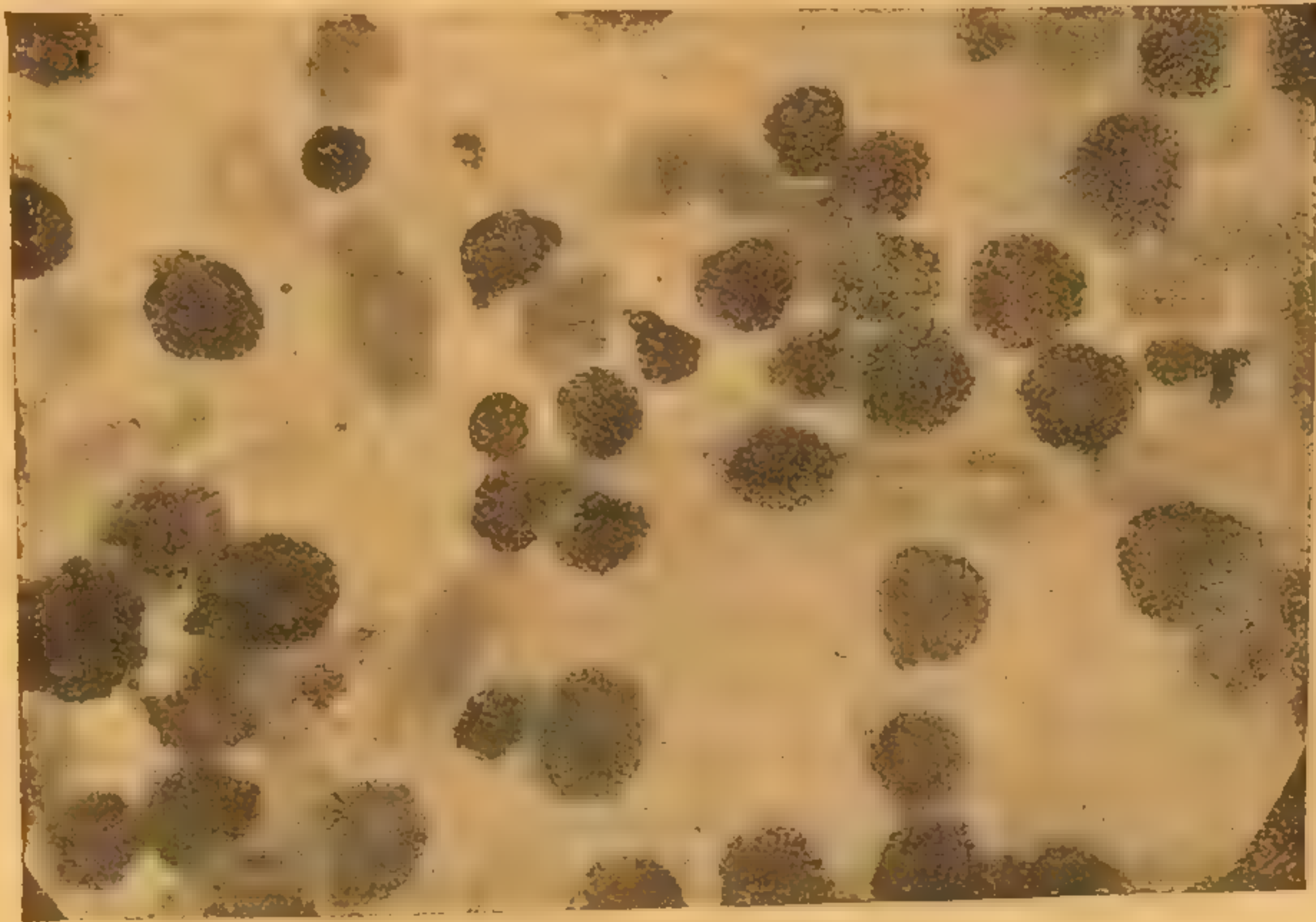


Рис. 2. Костный мозг того же больного через 24 часа после введения 15 μ г витамина B_{12} ; нормобластическая трансформация.

ются» и в процессе дифференцирующего деления превращаются в нормобласты. Дегенеративные мегалобласты, которые уже утратили способность к делению, остаются мегалобластами и после введения витамина B_{12} . Поэтому через 24 часа после вве-

дения витамина B_{12} , этого фактора нормального созревания красных ядерных клеток в костном мозгу, мы в пунктате грудины еще находили ортохромные мегалобласты. Однако очевидное большинство клеток костного мозга принадлежало уже не им, а многочисленным, вновь образованным эритрономбластическим элементам.

Эта трансформация костного мозга в ближайшие дни сказывалась в периферической крови подъемом ретикулоцитов (см. таблицу).

Таким образом, на основании динамики костномозгового кроветворения и ретикулоцитоза в периферической крови мы смогли прийти к четкому выводу, что однократное введение витамина B_{12} в дозе как 30, так и 15 $\mu\text{г}$ дает быстрое переключение кроветворения на нормобластический путь. Это позволяет считать препарат терапевтически активным, а дозу в 15 $\mu\text{г}$ — ударной.

Следует подчеркнуть, что все наши больные получали только витамин B_{12} и никаких других антианемических средств им не вводили. При этом после первого введения этого препарата мы выжидали различные сроки, прежде чем производить повторные впрыскивания, которые обычно не делали раньше, чем наступал ретикулоцитарный подъем. Следовательно, тот вывод, что 15 $\mu\text{г}$ является ударной терапевтической дозой, основан на однократном введении витамина B_{12} , и в этом отношении мы получили вполне отчетливые данные.

В дальнейшем часть наших больных получала инъекции витамина B_{12} по 15 $\mu\text{г}$ с интервалами в 6—8—10 дней; некоторые получали этот препарат через 5 дней по 30 $\mu\text{г}$, другим больным применяли его по 15 $\mu\text{г}$ через день. Пестрота в методике применения витамина B_{12} привела нас к интересному наблюдению, которое нашло отражение в прилагаемой ниже таблице.

Примечательным в данной таблице является то, что почти все больные поступали к нам в состоянии резкой анемизации; из них один с Нб 13%, 3 — с Нб 24—26%, 7 — с Нб 34—38%, 3 — с Нб 44—52%; у всех этих больных ремиссия наступила приблизительно в одни и те же сроки, в то время как количество вводимого препарата вариировало от 45 до 240 $\mu\text{г}$.

Таким образом, мы смогли подметить, что нарастание количественных показателей крови, т. е. быстрота и полнота наступления кровяной и клинической ремиссии не стоят в прямой зависимости от дозировки препарата, если у больного уже наступило нормобластическое превращение костного мозга.

Надо думать, что после введения ударной дозы антипернициозноанемического препарата, которая привела уже к нормобластическому кроветворению, наступает нормальное созревание эритрономбластических элементов. Как только наступает

Фамилия
больного

Ш.
Д.
М.
И.
М-В
А.
О.
Д-В
В.
К.
Ж.
К-а
Ф.
М-В

переключ
бой карти
ментов, д
типу гипе
То по
препарат
циозной
леченных
наступил
полонна в
даться
средств,
ствия. П
бина и э
определе
дили в
больше
с механи
мальное
чебный
В₁₂-вита
стическо
выражен
в органи
моглоби

Результаты лечения витамином В₁₂

Фамилия больного	Гемоглобин в %		Эритроциты в тыся- чах		Подъем ретикуло- цитов		Срок наступле- ния ремиссии в днях	Количество ви- тамина В ₁₂ в мкг
	до лече- ния	после ле- чения	до лече- ния	после ле- чения	на какой день	количе- ство в %		
Ш.	26	51	1 500	3 000	6-й	35,6	25	75
Д.	26	50	1 200	3 900	4-й	21,2	23	240
М.	36	56	1 400	3 030	4-й	29,2	22	90
И.	35	58	1 440	4 020	4-й	25,4	19	45
М-в	24	72	1 240	4 680	3-й	20	26	105
А.	34	60	1 840	3 420	7-й	26,4	24	240
О.	35	58	1 500	3 000	2-й	22	21	90
Д-н	44	58	2 360	3 400	4-й	53	21	90
В.	35	64	2 040	4 500	5-й	10,1	23	90
К.	38	52	2 260	3 200	4-й	16,8	21	165
Ж.	13	61	840	4 100	3-й	23,7	14	90
К-а	35	63	1 560	3 740	3-й	17,8	28	120
Ф.	46	64	1 840	3 900	7-й	13	24	75
М-в	52	68	2 640	4 300	Подъема ретикуло- цитов не было		12	30

переключение кроветворения и костный мозг представляет собой картину усиленной пролиферации нормобластических элементов, дальнейшее восстановление крови совершается уже по типу гиперрегенераторных анемий.

То положение, что одна ударная доза антианемического препарата способна вызвать ремиссию при обострении пернициозной анемии, было установлено нами ранее на 7 больных, леченных методом «камполонового удара». У всех этих больных наступило восстановление крови от одной массивной дозы камполона в 12—20 мл. Кроме того, мы имели возможность убедиться в том, что введение антипернициозноанемических средств, в том числе и витамина В₁₂, имеет предел своего действия. Практически это выражается в том, что прирост гемоглобина и эритроцитов под влиянием этих средств достигает своего определенного максимума, и сколько бы в дальнейшем ни вводили витамина В₁₂, количественные показатели крови уже больше не повышаются. Этот факт находится в соответствии с механизмом действия витамина В₁₂, который регулирует нормальное созревание эритробластов в костном мозгу и как лечебный препарат оказывается действенным только в условиях В₁₂-витаминной недостаточности, т. е. при наличии мегалобластического кроветворения, которое является морфологическим выражением недостаточности витамина В₁₂. В случаях, когда в организме уже снят дефицит витамина В₁₂, а количество гемоглобина и эритроцитов еще не достигло полной нормы, крово-

восстанавливающее действие оказывают уже не специфические антипернициозноанемические средства, а препараты железа и переливание эритроцитной взвеси.

Таким образом, витамин B_{12} как средство, регулирующее нормальное созревание эритробластов, оказывает лечебное действие только в условиях мегалобластического кроветворения. После того как наступило полное оздоровление костного мозга, введение витамина B_{12} может оказать лишь влияние на длительность и прочность ремиссии. В какой мере витамин B_{12} способен удерживаться в организме и скапливаться в депо-органах, является предметом наших дальнейших исследований. В свете этих данных вопросы дозировки витамина B_{12} в лечении пернициозной анемии получают свое рациональное разрешение.

Краткость наблюдения над нашими больными не дает нам пока оснований прийти к какому-нибудь выводу относительно длительности ремиссии при лечении пернициозной анемии витамином B_{12} . Можно только указать, что один из наших больных, получивший 105 μ г витамина B_{12} в мае 1954 г. и выписавшийся из больницы с гемоглобином 72% (при поступлении в больницу гемоглобин у больного был 24%), через 6 месяцев снова поступил с явлениями начального рецидива. Гемоглобин у больного снизился до 52%, эритроциты — до 2 640 000, а в костном мозгу наблюдалась картина смешанного мегалобластически-эритробластического кроветворения, при этом среди мегалобластов преобладали «карликовые» мегалобласты.

При оценке терапевтической активности витамина B_{12} по сравнению с другими препаратами, применявшимися нами ранее в лечении пернициозной анемии (камполон, антианемин, камполон МЖ), мы можем сказать, что витамин B_{12} не уступает по своему действию печеночным препаратам.

Так, под нашим наблюдением находился больной Ф., который поступал к нам дважды с рецидивом пернициозной анемии. В первый раз показатели крови были следующие: гемоглобина 51%, эритроцитов 2 200 000. Ретикулоцитарный криз наступил на 9-й день после применения 20 мл камполона. Всего больному получил 40 мл камполона в инъекциях по 4 мл через день; кроме того, ему была произведена трансфузия 200 мл эритроцитной взвеси, и больной был выписан с гемоглобином 64%, эритроцитами 3 800 000 в 1 mm^3 . Второй раз больному поступил через 9 месяцев с гемоглобином 49%, эритроцитами 2 000 000 в 1 mm^3 . После введения 30 μ г витамина B_{12} на 6-й день наступил ретикулоцитарный криз. Всего больному получил 75 μ г витамина B_{12} ; выписан был с гемоглобином 64%, эритроцитами 3 900 000 в 1 mm^3 .

Большой интерес представила больная А., 71 года, которая много лет страдает пернициозной анемией, а в течение последних 3 лет не могла ходить из-за слабости в ногах. В клинике у нее был установлен диагноз фуникулярного миелоза. Наряду

с восстановлением крови (гемоглобин повысился с 34 до 60%; эритроциты — с 1 840 000 до 3 420 000 в 1 мм³), после месячного пребывания в больнице больная начала самостоятельно ходить. Этой больной вводили витамин В₁₂ по 15 μ г через день; всего она получила 240 μ г.

Это, хотя и единичное, наблюдение показало, что витамин В₁₂ является не только антианемическим средством, но и мощным средством, действующим на фуникулярный миелоз, что совпадает и с литературными данными.

В противоположность печеночным препаратам лечение витамином В₁₂ не вызывало у наших больных выраженной эозинофилии в крови. Таким образом, с открытием витамина В₁₂ клиника получила мощное терапевтическое средство в лечении пернициозноанемических состояний. Проводя лечение больных пернициозной анемией витамином В₁₂, мы считаем нужным подчеркнуть одно немаловажное обстоятельство, а именно: терапевтическое действие витамина В₁₂ имеет свой индивидуальный предел, по достижению которого дальнейшее введение препарата не оказывает уже существенного влияния на картину крови. Дальнейшее улучшение состава крови наступает лишь после назначения комплексной терапии (переливания эритроцитной взвеси, препараты железа, аскорбиновая кислота). Витамин В₁₂, назначаемый в чистом виде или в виде печеночных препаратов, в этом периоде имеет уже значение «терапии поддержания», направленной на сохранение в организме запаса витамина В₁₂, необходимого для нормального течения физиологического кроветворения. Поэтому эффективность витамина В₁₂ не всегда одинакова: лишь у больных с проявлением моно-В₁₂-витаминовой недостаточности в чистой форме витамин В₁₂ дает полную ремиссию в минимальной «дозе насыщения», составляющей, по нашим данным, 45 μ г (по данным других авторов, 40 μ г). У других же больных по насыщении организма витамином после максимальной реакции на введение витамина В₁₂ наступает неполная гематологическая ремиссия и выявляется железодефицитная анемия, требующая дальнейшего лечения препаратами железа в сочетании с печеночной «терапией поддержания».

Безусловное преимущество витамина В₁₂ перед другими антианемическими препаратами заключается, помимо полной безболезненности введения препарата, в точности дозировки. Выработка рациональной лечебной и противорецидивной дозировки витамина В₁₂ может быть достигнута на основании изучения баланса витамина В₁₂ в организме с применением методики микробиологического определения его в крови и в моче, а также путем изучения длительности ремиссии, достигнутой в результате введения «дозы насыщения».

О ПРИМЕНЕНИИ ВИТАМИНА В₁₂

В. И. Бобкова

Из Госпитальной терапевтической клиники
(дир. — проф. П. Е. Лукомский) II Московского медицинского института

Кристаллический витамин В₁₂, полученный в Институте биохимии Академии наук СССР проф. В. Н. Букиным и сотрудниками, был применен в нашей клинике с лечебной целью у 18 больных. Из этих больных 11 страдали пернициозной анемией (один из них был болен, кроме того, подострым септическим эндокардитом, что было подтверждено секцией), 2 — пернициозноподобной агастрической анемией, 3 — поздним хлорозом, один — апластической анемией и один — острым лейкозом с апластической анемией.

Из 13 больных пернициозной и пернициозноподобной анемией 10 поступили в клинику в удовлетворительном состоянии или в состоянии средней тяжести с жалобами на слабость, головокружение, плохой аппетит, жжение в языке, парестезии в кончиках пальцев рук. Содержание гемоглобина в крови у них колебалось при поступлении от 25 до 46%. Двое больных поступили в тяжелом состоянии: одна больная с отеками и сильной одышкой (Hb 17%); у другого больного с подострым септическим эндокардитом тяжесть состояния в основном определялась этим заболеванием, а пернициозная анемия сопутствовала ему, ухудшая течение.

Все больные до лечения тщательно обследовались. Диагноз ставился на основании анамнеза, клинического обследования и лабораторных данных, включая миелограмму.

У всех больных пернициозной анемией отмечалась та или иная степень бледности кожных покровов и слизистых (у одной желтушность склер и кожи), атрофия сосочков языка; у 9 человек из 13 было увеличение печени и селезенки. В желудочном содержимом у всех 13 больных отсутствовала свободная соляная кислота.

При исследовании крови у этих 13 больных была обнаружена макроцитарная гиперхромная анемия. Средний диаметр

эритроцитов колебался от 8,8 до 9,5 μ , а цветной показатель — от 0,9 до 1,3. У 10 больных был исследован пунктат костного мозга, в котором были обнаружены мегалобласты (см. таблицу).

Витамин В₁₂ применяли в виде подкожных инъекций в четырех вариантах: 1) 15 γ один раз в неделю получала одна больная; 2) 15 γ 2 раза в неделю получал один больной; 3) 30 γ 2 раза в неделю получало 6 больных; 4) 32 на первую инъекцию и в дальнейшем по 16 γ ежедневно в течение недели получали 4 больных (у 3 больных между первой и второй инъекциями был двухдневный перерыв).

Критерием эффективности лечения служило самочувствие больных, их общее состояние и динамика изменений крови.

У всех больных, кроме наблюдения за их состоянием, ежедневно или через день исследовали количество ретикулоцитов, 1—2 раза в неделю определяли гемоглобин и один раз в неделю делали общий анализ крови. У 5 больных пунктат костного мозга был исследован также и после проведенного лечения.

Витамин В₁₂ в количестве 15 γ один раз в неделю, а на весь курс 90 γ получала больная Кр-ва, 63 лет, поступившая с жалобами на слабость, головокружение, жжение в языке. При исследовании больной отмечалась бледность кожных покровов, сглаженность сосочков языка, небольшое увеличение селезенки, гемоглобин крови 25%, эритроцитов 1 100 000 в 1 мм³, цветной показатель 1,1, лейкоцитов 4 700 в 1 мм³, ретикулоцитов 3‰; РОЭ 73 мм в час. В пунктате костного мозга были обнаружены мегалобласты. Уже в первую неделю у больной исчезло жжение в языке, улучшился аппетит, несколько позже постепенно исчезла слабость, а по мере роста гемоглобина — и головокружение. Ретикулоцитарный криз, как видно из кривой (рис. 1), наступил на 5-й день от начала лечения, количество ретикулоцитов достигло 161 ‰; через день после этого количество их уменьшилось до 91 ‰, а к 17-му дню — до 24 ‰. Процент гемоглобина нарастал постепенно и к 26-му дню от начала лечения увеличился с 25 до 50. Увеличение количества гемоглобина отставало от увеличения количества эритроцитов, с 12-го дня цветной показатель уменьшился до 0,85. К 26-му дню от начала лечения РОЭ замедлилась с 73 до 15 мм в час. Количество лейкоцитов увеличилось с 4 700 до 5 800 в 1 мм³ к 10-му дню от начала лечения.

Витамин В₁₂ по 15 γ 2 раза в неделю, а на весь курс 120 γ получал больной М-ов, 55 лет, у которого пернициозная анемия развилась через 4 года после субтотального удаления желудка по поводу язвенной болезни. Он поступил с жалобами на слабость, отсутствие аппетита, жжение в языке. Гемоглобин при поступлении достигал 44%, эритроцитов было 2 450 000 в 1 мм³, цветной показатель 0,9, лейкоцитов 3 800 в 1 мм³, ретикулоцитов 8‰; РОЭ 45 мм в час. В пунктате костного мозга были

обнаружены мегалобласты. В первую же неделю лечения у больного исчезло жжение в языке, появился аппетит, также постепенно нарастали силы. Ретикулоцитарный криз был отмечен на 6-й день от начала лечения, причем количество ретикулоцитов увеличилось с 8 до 220‰. В дальнейшем количество

Данные исследования крови и костного мозга у больных

№ п/п	Фамилия	До лечения						
		гемоглобин в %	эритроциты в тыс. в мм ³	цветной показатель	ретикулоциты в %	лейкоциты	СОЭ в мм в час	мегалобласты в костном мозгу
1	Кр-ва	25	1 100	1,1	3	4 700	73	+
2	М-ов	44	2 450	0,9	8	3 800	45	+
3	Я-с	39	7 650	1,2	10	4 300	77	+
4	Гр-ва	35	1 480	1,2	1	4 300	25	
5	Щ-ва	30	2 500	0,6	13	1 500	70	+
6	К-ва	21	1 100	0,9	11	2 200	70	
7	Х-ва	32	1 570	1,0	6	2 500	73	
8	М-ов	35	1 700	1,0	10	4 600	40	+
9	Гр-зб	46	1 800	1,3	3	6 000	52	+
10	В-на	34	1 400	1,2	3	3 000	49	
11	Кр-ва	36	1 800	1,0	19	6 300	70	
12	О-на	42	2 050	1,0	3	5 400	27	
13	Пр-т	33	1 650	1,0	5	5 000	62	

их снизилось сначала более резко, затем постепенно и к 25-му дню пришло к норме (рис. 2).
Количество гемоглобина увеличивалось медленнее, он стал

нарастать уже после ретикулоцитарного криза и продолжал увеличиваться даже после того, как количество ретикулоцитов уменьшилось до 5‰.

Количество гемоглобина увеличилось с 44 до 62% к 30-му дню от начала лечения.

пернициозной и пернициозноподобной анемией

Доза витамина В ₁₂	Ретикулоцитарный криз	День криза	После лечения						
			гемоглобин в %	эритроциты в тыс. в мм ³	цветной показатель	ретикулоциты в %	лейкоциты	СОЭ в мм в час	мегалобласты в костном мозгу
15 γ один раз в неделю (90 γ)	161	5-й	50	3 200	0,76	5	5 300	15	
15 γ два раза в неделю (135 γ)	220	6-й	62	3 820	0,81	6	5 200	5	
30 γ два раза в неделю (240 γ)	83	5-й	Больной умер от подострого септического эндокардита						
То же	206	6-й	60	3 100	0,8	10	8 000	15	
..	67	6-й	53	3 300	0,8	1	4 400	15	—
..	106	6-й	50	2 790	0,8	10	5 000	15	
..	238	6-й	50	2 800	0,8	10	5 300	14	
..	166	6-й	60	3 600	0,83	15	6 000	6	+
32 γ в день и затем 16 γ ежедневно в течение недели	65	6-й	60	3 100	0,88	2	5 000	15	+
То же	51	5-й	58	3 600	0,88	1	4 700	16	—
..	110	6-й	66	3 900	0,85	1	8 500	2	—
..	180	6-й	66	4 300	0,76	5	6 000	7	
..	133	5-й	60	4 000	0,75	4	6 500	8	

Рост гемоглобина несколько отставал от увеличения числа эритроцитов; цветной показатель снизился уже к 8-му дню до 0,84 и в дальнейшем держался в пределах 0,84—0,9. Количе-

обнаружены мегалобласты. В первую же неделю лечения у больного исчезло жжение в языке, появился аппетит, также постепенно нарастали силы. Ретикулоцитарный криз был отмечен на 6-й день от начала лечения, причем количество ретикулоцитов увеличилось с 8 до 220‰. В дальнейшем количество

Данные исследования крови и костного мозга у больных

№ п/п	Фамилия	До лечения						
		гемоглобин в %	эритроциты в тысячах	цветной показатель	ретикулоциты в ‰	лейкоциты	ГОЭ в мм в час	мегалобласты в костном мозгу
1	Кр-ва	25	1 100	1,1	3	4 700	73	+
2	М-ов	44	2 450	0,9	8	3 800	45	+
3	Я-с	39	7 650	1,2	10	4 300	77	+
4	Гр-ва	35	1 480	1,2	1	4 300	25	
5	Щ-ва	30	2 500	0,6	13	1 500	70	+
6	К-ва	21	1 100	0,9	11	2 200	70	
7	Х-ва	32	1 570	1,0	6	2 500	73	
8	М-ов	35	1 700	1,0	10	4 600	40	+
9	Гр-зь	46	1 800	1,3	3	6 000	52	+
10	В-на	34	1 400	1,2	3	3 000	49	+
11	Кр-ва	36	1 800	1,0	19	6 300	70	+
12	О-на	42	2 050	1,0	3	5 400	27	+
13	Пр-т	33	1 650	1,0	5	5 000	62	+

их снизилось сначала более резко, затем постепенно и к 25-му дню пришло к норме (рис. 2).

Количество гемоглобина увеличивалось медленнее, он стал

нарастать и
увеличиваться
уменьшилось
Количество
дню от нача
пернициозной

Доза витам

15 г один
делю (90 г)

15 г два р
делю (135 г)

30 г два р
делю (240 г)

То же

• •

• •

• •

• •

32 г в ден
16 г ежедне
чение неде

То же

• •

• •

• •

Рост ге
эритроцито
0,84 и в д

нарастать уже после ретикулоцитарного криза и продолжал увеличиваться даже после того, как количество ретикулоцитов уменьшилось до 5‰.

Количество гемоглобина увеличилось с 44 до 62% к 30-му дню от начала лечения.

пернициозной и пернициозноподобной анемией

Доза витамина B ₁₂	Ретикулоцитарный криз	День криза	После лечения						
			гемоглобин в %	эритроциты в тыс. с/м	цветной показатель	ретикулоциты в ‰	лейкоциты	РОЭ в мм в час	мегалобласты в костном мозгу
15 γ один раз в неделю (90 γ)	161	5-й	50	3 200	0,76	5	5 300	15	
15 γ два раза в неделю (135 γ)	220	6-й	62	3 820	0,81	6	5 200	5	
30 γ два раза в неделю (240 γ)	83	5-й	Больной умер от подострого септического эндокардита						
То же	206	6-й	60	3 100	0,8	10	8 000	15	
" "	67	6-й	53	3 300	0,8	1	4 400	15	—
" "	106	6-й	50	2 790	0,8	10	5 000	15	
" "	238	6-й	50	2 800	0,8	10	5 300	14	
" "	166	6-й	60	3 600	0,83	15	6 000	6	+
" "	65	6-й	60	3 100	0,88	2	5 000	15	+
32 γ в день и затем 16 γ ежедневно в течение недели									
То же	51	5-й	58	3 600	0,88	1	4 700	16	—
" "	110	6-й	66	3 900	0,85	1	8 500	2	—
" "	180	6-й	66	4 300	0,76	5	6 000	7	
" "	133	5-й	60	4 000	0,75	4	6 500	8	

Рост гемоглобина несколько отставал от увеличения числа эритроцитов; цветной показатель снизился уже к 8-му дню до 0,84 и в дальнейшем держался в пределах 0,84—0,9. Количе-

ство лейкоцитов увеличилось с 4 300 до 5 700 к 25-му дню от начала лечения. К этому же времени РОЭ снизилась с 45 до 5 мм в час.

Витамин В₁₂ по 30 γ 2 раза в неделю получали 6 больных с пернициозной анемией. У них быстро исчезло жжение в языке, появился аппетит, исчезли парестезии, прибавились силы, исчезло головокружение, а у больного с отеками и одышкой последние исчезли уже через неделю. Ретикулоцитарный криз

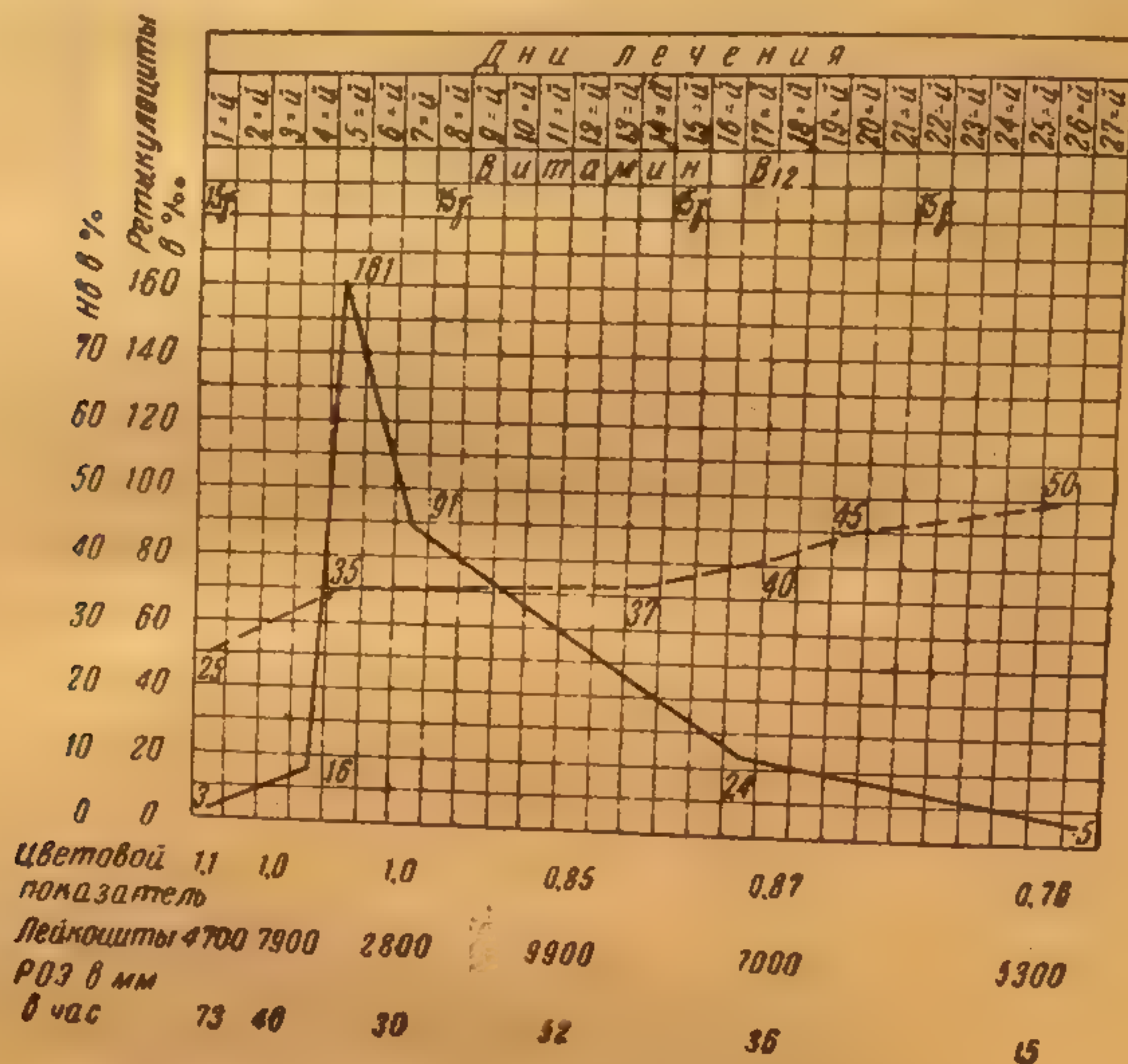


Рис. 1. Показатели лечения больной Кр-вой.

наблюдался в сроки от 4-го до 6-го дня после начала лечения и достигал цифр 83—238‰. С 6—7-го дня наблюдалось снижение количества ретикулоцитов, которое становилось нормальным в сроки от 19-го до 23-го дня от начала лечения. Процент гемоглобина нарастал постепенно и достигал 50 независимо от исходных цифр в сроки от 16-го до 30-го дня от начала лечения.

Так, при исходном количестве гемоглобина 21% он нарастал до 50% в течение 18 дней, при исходном количестве 30% — в течение 30 дней и при исходном количестве 44% — в течение 18 дней.

Гематологические изменения этой группы можно видеть на примере больной Гр-вой (рис. 3).

Увеличение гемоглобина отставало от увеличения числа эритроцитов, вследствие чего цветной показатель уменьшался до 0,8 с 4—7-го дня от начала лечения.

Количество лейкоцитов увеличивалось в разные сроки (от 5-го до 24-го дня) почти независимо от исходного количества их. РОЭ замедлялась до нормы в срок от 16 до 25 дней.

Витамин В₁₂ на первую инъекцию 32 γ и в дальнейшем по 16 γ ежедневно получали 5 больных (трое после двухдневного перерыва), поступившие с теми же жалобами, что и предыдущие. При такой методике улучшение самочувствия наступало

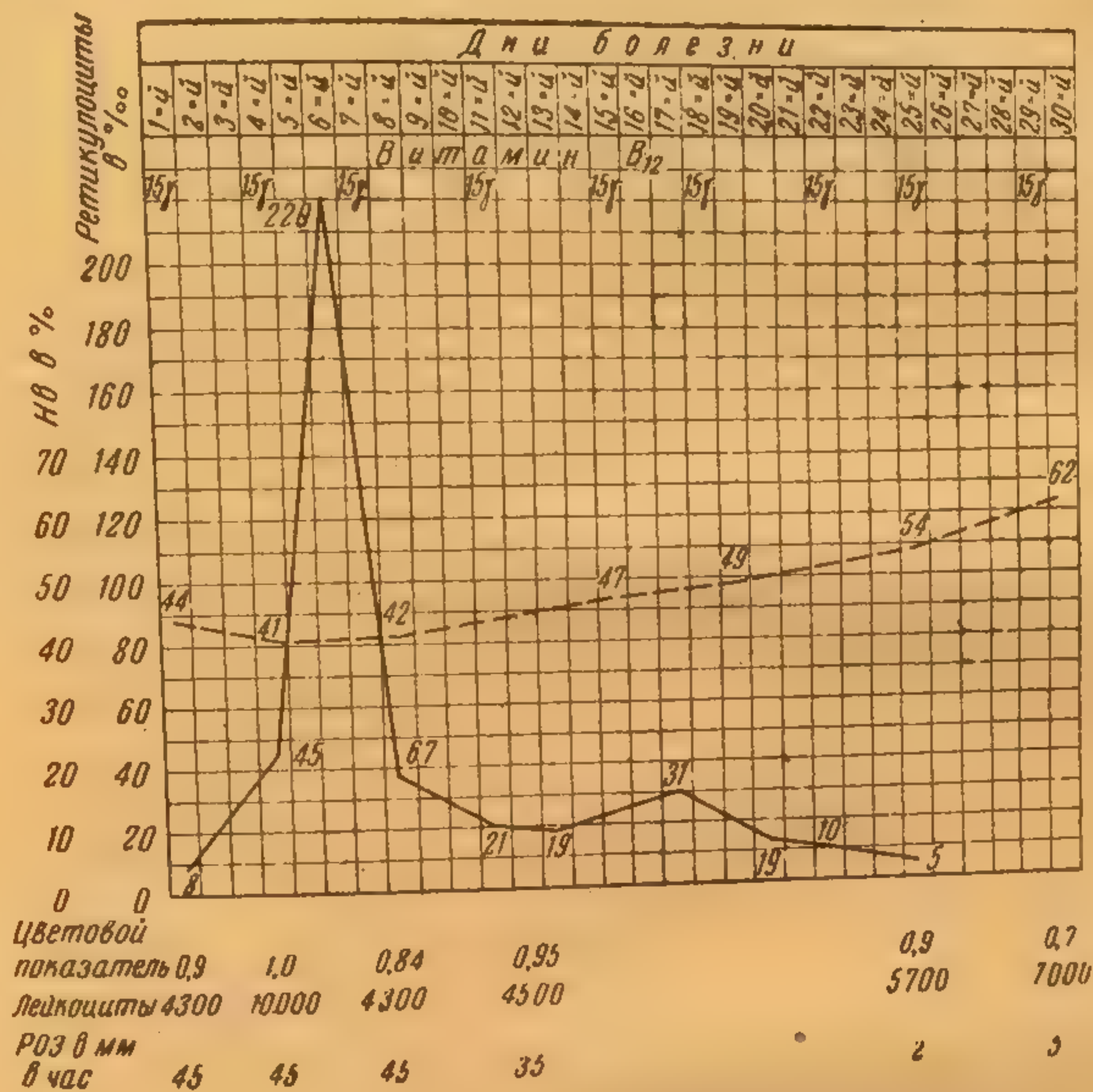


Рис. 2. Показатели лечения больного М-ова.

раньше. Прежде всего исчезало жжение языка, появлялся аппетит, несколько позже прекращались парестезии и онемение в кончиках пальцев. По мере роста процента гемоглобина прекращалось и головокружение.

Увеличение количества ретикулоцитов начиналось очень быстро после первого введения препарата. Ретикулоцитарный криз наблюдался на 5-й и 6-й день от начала лечения и достигал 51, 65, 110, 133, 180%. Вслед за ретикулоцитарным кризом нарастало количество эритроцитов, а затем и процент гемоглобина. Количество гемоглобина при этой дозировке достигало 52% к 9-му дню в одном наблюдении и 50—55% — к 11—18-му дню у других больных. Динамику изменений крови у этих больных можно видеть на примере больной О-ной (рис. 4). Рост гемоглобина отставал от увеличения количества эритро-

цитов, вследствие чего цветной показатель рано становился ниже единицы. Назначение железа внутрь вело к быстрому увеличению процента гемоглобина, и уже через 3 недели больные становились практически здоровыми.

После проведенного лечения у 5 из 13 наблюдавшихся нами больных был повторно исследован пунктат костного мозга.

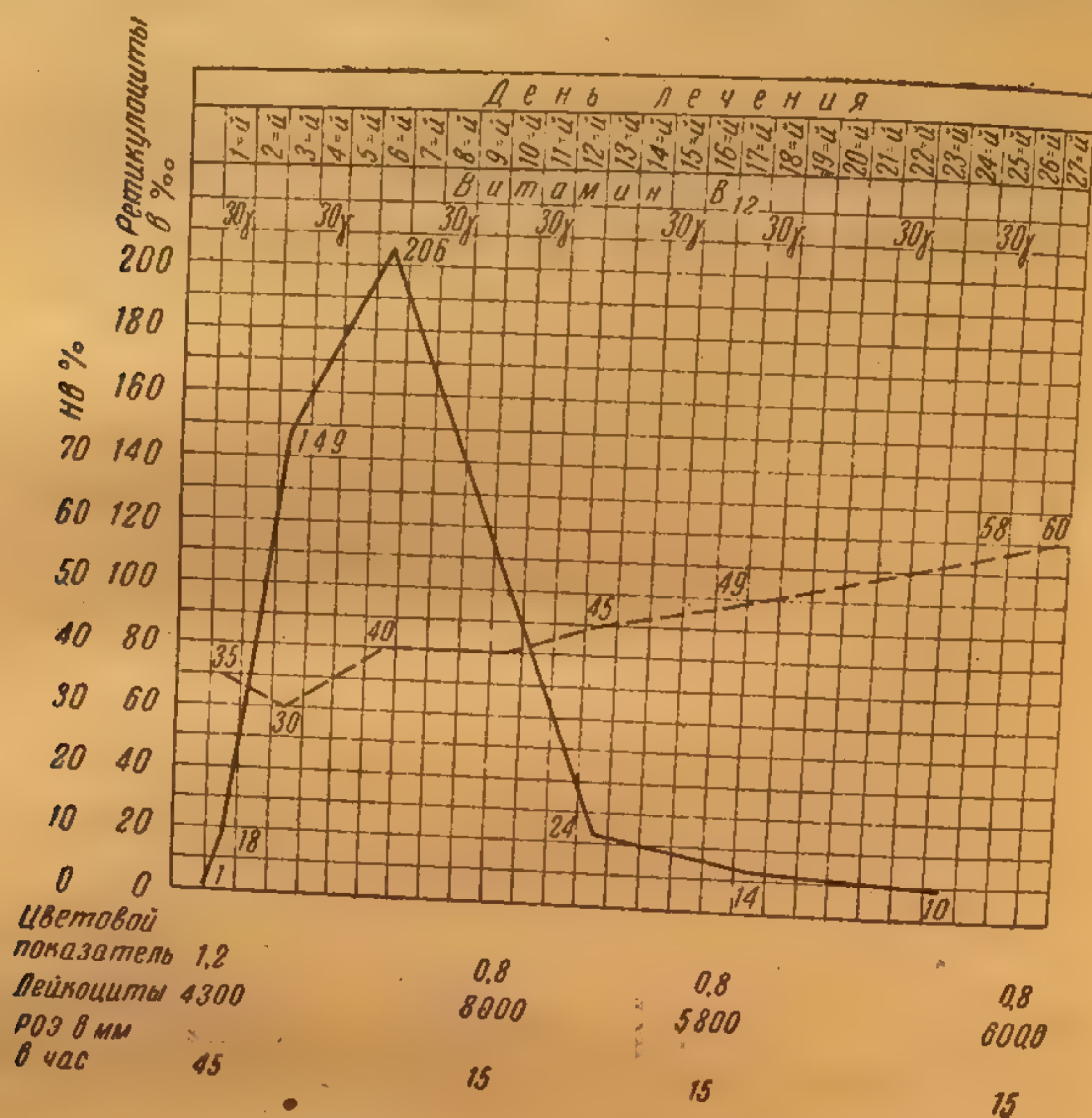


Рис. 3. Показатели лечения больной Гр-вой.

Только у 2 больных в костномозговом пунктате были обнаружены мегалобласты. Кроме лечения витамином В₁₂ больных пернициозной анемией, мы применили его для лечения больных другими видами анемий. Витамин В₁₂ по 30 γ дважды в неделю получали 4 больных (из них один страдал апластической анемией, другой — острым лейкозом с апластической анемией, двое — поздним хлорозом), и по 15 γ 2 раза в неделю — одна больная, страдавшая поздним хлорозом.

Применение витамина В₁₂ у этих больных не оказало влияния на самочувствие и состояние больных. Нам не удалось наблюдать увеличения количества ретикулоцитов (3—5% до и после начала лечения), эритроцитов и гемоглобина.

Таким образом, наши наблюдения показывают эффективность лечения витамином В₁₂ лишь больных пернициозной анемией.

Представляет интерес тот факт, что увеличение количества ретикулоцитов начинается очень быстро. Такое быстрое увеличение количества ретикулоцитов было отмечено у 2 больных уже через 2 часа после подкожного введения витамина В₁₂ в количестве 15 и 30 γ соответственно.

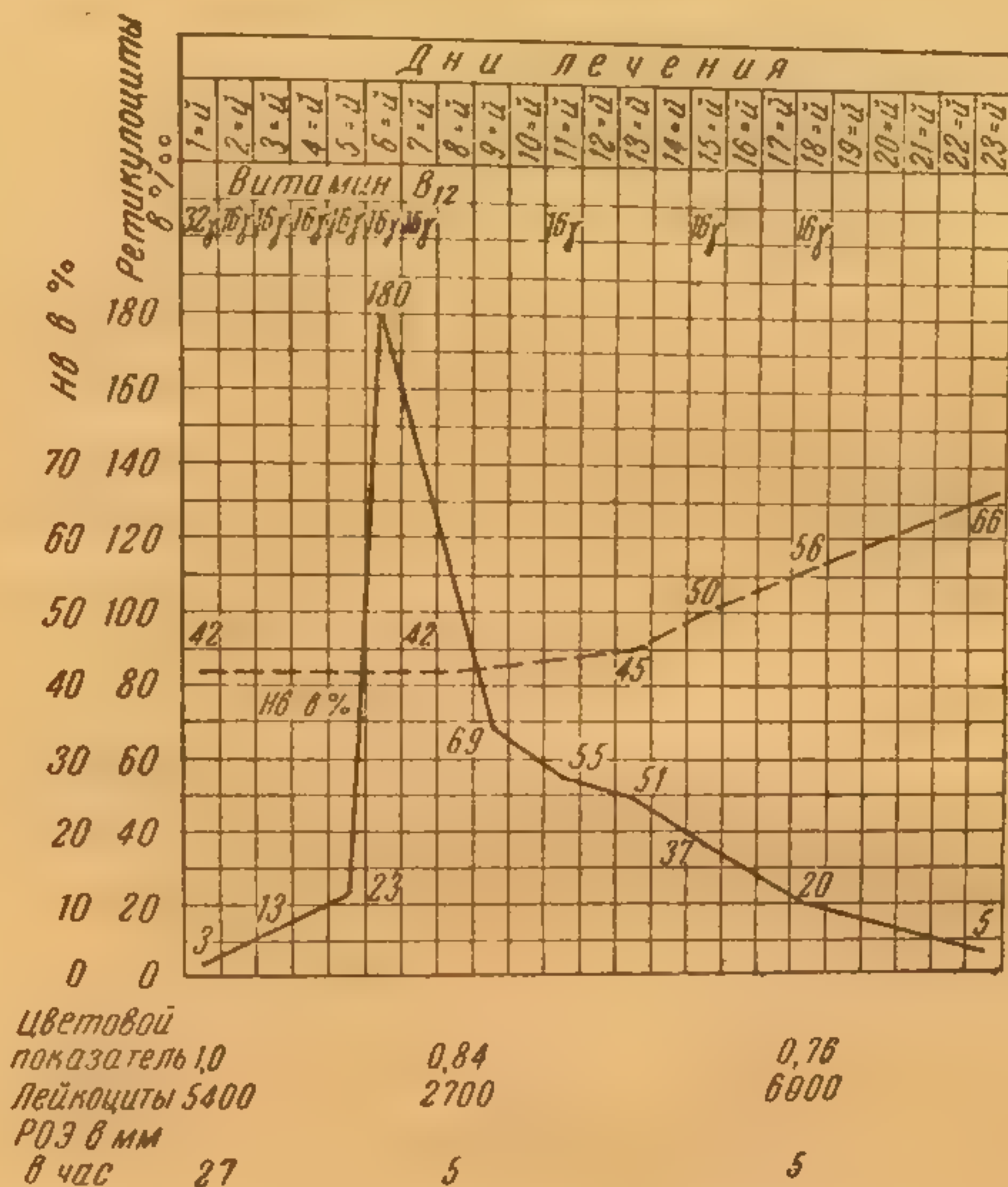


Рис. 4. Показатели лечения больной О-ной.

Ретикулоцитарный криз в наших случаях обычно наступал на 5—6-й день от начала лечения, т. е. раньше, чем при применении препаратов печени. И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев начало волны ретикулоцитарной реакции наблюдали на 3—5-й день, криз — на 8—12-й день; при массивной дозе начало волны отмечалось через 48 часов, криз — на 5—6-й день.

Что касается дозировки витамина В₁₂ для лечения больных пернициозной анемией, то, по нашему мнению, 15 γ один раз в неделю достаточно для получения ремиссии, но при этом для наступления ее требуется 4—5 недель; увеличение дозы сокращало срок лечения до 3 недель. В связи с этим наиболее рациональной нам представляется следующая методика лечения: в первый день дают ударную дозу витамина В₁₂ 32 γ, затем в течение недели назначают по 16 γ ежедневно. По мере уменьшения цветного показателя целесообразно назначать больным препараты железа. Побочных явлений при лечении витамином В₁₂ не наблюдалось.

Витамин B_{12} , по нашим наблюдениям, оказался совершенно неэффективным при лечении больных поздним хлорозом, лейкозом и апластической анемией. Это лишний раз подтверждает его значение как фактора патогенетической терапии у больных с пернициозной анемией.

Витамин B_{12} не излечивает больных пернициозной анемией, а лишь приводит к ремиссии.

Из 4 больных, леченных витамином B_{12} в 1953 г., систематически наблюдается одна больная. В течение 1 года 4 месяцев гемоглобин у нее держится в пределах 60%.

Трое больных выпали из-под наблюдения, хотя двое из них поступили повторно в клинику в связи с рецидивом через один год и 1 год 4 месяца и снова успешно лечились витамином B_{12} .

Из 9 больных, леченных в 1954 г. и в начале 1955 г., под наблюдением находятся 4: у одной больной гемоглобин в течение 3 месяцев остается в пределах 60—61%; у трех других в течение следующих за лечением 3 месяцев количество гемоглобина увеличилось с 60 до 70% и с 66 до 77%.

Эти данные показывают, что больные после выписки из лечебного учреждения должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением, и при первых признаках наступления рецидива (снижение гемоглобина) им необходимо назначать витамин B_{12} .

Выводы

1. Витамин B_{12} — эффективное средство лечения больных пернициозной анемией.

2. Первым показателем эффективности лечения является ретикулоцитарный криз. Он наблюдался у наших больных на 5—6-й день от начала лечения. Максимальное количество ретикулоцитов достигало 238‰.

3. Увеличение количества гемоглобина обычно отставало от увеличения числа эритроцитов. При снижении цветного показателя ниже единицы целесообразно применять препараты железа.

4. Доза витамина B_{12} 15 γ в неделю достаточна для достижения ремиссии. Наилучший результат мы получили при применении первоначальной дозы в 32 γ с последующим назначением по 16 γ ежедневно в течение недели.

5. Побочных явлений при применении витамина B_{12} не наблюдалось.

6. Во избежание рецидивов и в целях своевременного продолжения лечения витамином B_{12} больные пернициозной анемией должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением.

7. Витамин B_{12} не эффективен при лечении больных с поздним хлорозом и апластической анемией.

КРОВ

Кандида

Из отдела
науч.

(дир. —

Втор

таминов

ческими

К тому

мышьяк

дят к ум

чительн

меняем

ские, а

времен

ма, как

функци

инфекц

ные то

тате не

литиче

аграну

ния, бо

Уж

торые

ленные

ским

физио

B_{12} , ка

анем

гическ

постоя

лось

ЛЕЧЕНИЕ ВИТАМИНОМ В₁₂ ПОРАЖЕНИЙ КРОВЕТВОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СИФИЛИСОМ

Кандидаты медицинских наук *Т. В. Васильев* и *П. Е. Маслов*

Из отдела сифилидологии (зав. — проф. М. А. Розентул) Центрального
научно-исследовательского кожно-венерологического института
(дир. — доцент Н. М. Туранов) Министерства здравоохранения СССР

Вторичная витаминная недостаточность, в особенности витаминов С, В₁, В₆ и В₁₂, зачастую вызывается такими хроническими болезнями, как ревматизм, туберкулез, сифилис и др. К тому же соли тяжелых металлов (висмут, ртуть) и препараты мышьяка, применяемые при лечении сифилиса, нередко приводят к уменьшению витаминов в организме больного, что в значительной степени отражается не только на переносимости применяемых лекарственных средств, но и снижает антитоксические, антиинфекционные и другие функции организма. Одновременно страдает и такая жизненно важная функция организма, как кроветворение. Патологические изменения со стороны функции кроветворения могут зависеть и от сифилитической инфекции; чаще же всего эти отклонения от нормы, выраженные то в большей, то в меньшей степени, наступают в результате неблагоприятного влияния указанных выше противосифилитических средств. К нередким поражениям крови относятся агранулоцитоз, гипохромная анемия, эозинофилия, тромбопения, болезнь Верльгофа и др.

Уже давно врачи-сифилидологи с успехом применяли некоторые десенсибилизирующие, детоксические средства, направленные к ликвидации этих осложнений. К этим терапевтическим мероприятиям относится введение хлористого кальция, физиологического раствора, раствора глюкозы, витаминов С, В₁, камполон, переливание крови, введение аутокрови, антианемия и т. д. Все эти мероприятия иногда смягчали патологическое состояние, но не всегда приводили к более или менее постоянному успеху. Поэтому в большинстве случаев приходилось или совсем отменять противосифилитическое лечение, или

же на значительный срок делать перерыв в лечении, что неблагоприятно влияло на полноценность лечения этих больных и затягивало излечение. Поэтому до сих пор еще очень велик интерес к новым средствам, благоприятно влияющим на функцию кроветворения у больных сифилисом. Таким новым средством является кроветворный витамин В₁₂.

В настоящей работе мы хотим поделиться опытом изучения эффективности витамина В₁₂ при лечении осложнений со стороны кроветворного аппарата во время специфического лечения больных сифилисом. Мы изучали действие витамина В₁₂ главным образом у больных, страдающих анемией, развившейся в результате применения противосифилитических средств. Мы наблюдали эффективность этого препарата у 32 больных; из них мужчин было 9, женщин — 21, детей — 2. Возраст больных: до 5 лет — один, до 10 лет — один, 20—30 лет — 12, 31—40 лет — 14, 41—50 лет — 4.

По первоначальному диагнозу больные распределились следующим образом: сифилис первичный серонегативный — 2 больных, сифилис первичный серопозитивный — 2, сифилис вторичный свежий — 3, сифилис вторичный рецидивный — 4, сифилис третичный активный — 2, сифилис неведомый серопозитивный — 5, сифилис врожденный поздний — 4, сифилис врожденный ранний — 2, сифилис висцеральный — 2, сифилис нервной системы, в том числе спинная сухотка — 6 больных.

Гипохромная анемия (вторичная анемия) всегда развивалась у наших больных при специфическом лечении, когда применялись соли тяжелых металлов (висмут, ртуть) и новарсенол. У 7 больных анемия наступила во время первого курса лечения по поводу сифилиса, у 9 больных — во время второго курса, у 5 — третьего курса, у 4 — четвертого курса, у 3 — пятого курса, у 2 — шестого курса, у 2 больных — седьмого курса лечения.

Патологические изменения крови были констатированы в процессе применения следующего специфического лечения: при комбинированном лечении, когда вводился только новарсенол и висмут, — у 17 больных, когда применялся одновременно пенициллин, за которым следовал комбинированный курс из новарсенола и висмута, — у 12 больных и сравнительно реже, когда применялся пенициллин и висмут, — у 3 больных. Отсюда можно сделать предположение, что у большинства больных осложнения кроветворной деятельности наблюдались, когда применялся новарсенол (у 22 больных); у 2 больных осложнения наступили от применения висмута и у 8 больных этиологию осложнений выяснить не удалось.

Литературные данные указывают, что патологические состояния кроветворной системы часто можно наблюдать среди больных, имеющих в прошлом те или иные осложнения, которые оставили «следы», предрасполагающие кроветворный аппа-

раг к пато
наблюдали
дерматиты
у одного б
Витами
же внутри
рез 2 дня
1 мл содер
10—12 мл
Введен
никогда не
тратов, ал
темperatur
применени
ся, т. е. в д
либо аллер
Для су
2—3 дня н
давало кар
в том, что
ко улучша
рической к
общего са
чезали.
Терапев
гипохромно
мя специф
Колич

Фамилия больного	Гем до лече ния
1	2
Ш.	
К.	47
К.	55
И.	40
С.	60
Р.	55
А.	60
И.	65
С.	70
З.	42
Т.	38
	60

13 Багд

рат к патологии. Так, у 26 из 32 наших больных эти осложнения наблюдались ранее. Из них у 4 больных были гепатиты, у 5 — дерматиты, у 8 — эозинофилия, у 8 — синдром 9—12-го дня и у одного больного — сальварсанный полиневрит.

Витамин В₁₂ мы применяли преимущественно подкожно, реже внутримышечно, по 1 мл, причем первые 2 инъекции — через 2 дня на 3-й, а затем — через день. Так как витамина В₁₂ в 1 мл содержится 15 γ, то всего на курс вводится от 5—6 до 10—12 мл, или до 150—180 γ.

Введение витамина В₁₂ как подкожно, так и внутримышечно никогда не сопровождается болезненностью, наличием инфильтратов, аллергическими высыпаниями на коже, повышением температуры, диспептическими явлениями и т. д. Витамин В₁₂, примененный в дозах, значительно больших, чем рекомендуется, т. е. в дозах 1 000—1 600 γ, токсических явлений или каких-либо аллергических состояний также не вызывает.

Для суждения о состоянии кроветворной системы каждые 2—3 дня нами изучалось состояние периферической крови, что давало картину крови в ее динамике. При этом мы убедились в том, что под влиянием лечения витамином В₁₂ у больных резко улучшался количественный и качественный состав периферической крови, а также отмечалось улучшение сна, аппетита, общего самочувствия. Головные боли, головокружения исчезали.

Терапевтическая эффективность витамина В₁₂ при лечении гипохромной анемии, возникшей у больных сифилисом во время специфической терапии, показана в таблице.

Количество гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов и РОЭ до и после лечения витамином В₁₂

Фамилия больного	Гемоглобин в %		Эритроциты (в млн. в 1 мм ³)		Лейкоциты (в тыс. в 1 мм ³)		РОЭ (в мм в час)	
	до лече- ния	после ле- чения	до лече- ния	после ле- чения	до лече- ния	после ле- чения	до лече- ния	после ле- чения
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ш.	47	63	2,8	5,6	1,8	6,7	58	13
К.	55	58	3,5	3,9	2,8	5,5	27	5
К.	40	52	3,1	3,5	6,5	8,7	67	45
И.	60	66	4,2	5,3	4,6	5,5	9	5
С.	55	78	4,4	5,7	2,6	4,5	4	5
Р.	60	62	3,7	4,2	2,5	3,7	30	5
А.	65	72	4,1	4,7	3,2	4,8	29	10
И.	70	75	4,5	4,7	3,6	4,7	25	4
С.	42	60	2,8	3,9	4,1	6,5	60	10
З.	38	50	2,9	3,7	4,5	5,5	15	8
Т.	60	63	3,8	4,0	5,0	5,5	16	10

Фамилия больного	Гемоглобин (в %)		Эритроциты (в млн. в 1 мм ³)		Лейкоциты (в тыс. в 1 мм ³)		РОЭ (в мм в час)	
	до лече- ния	после ле- чения	до лече- ния	после ле- чения	до лече- ния	после ле- чения	до лече- ния	после ле- чения
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Н.	53	60	3,7	5,0	9,5	7,0	6	10
С.	52	54	3,7	4,3	14,3	9,1	8	3
М.	40	59	3,4	4,4	16,8	10,6	13	6
К.	42	58	3,6	4,8	2,3	5,4	36	12
Б.	49	57	2,9	3,8	4,2	5,9	28	9
М.	52	67	3,1	4,0	3,6	5,8	18	6
С.	45	62	3,6	4,9	4,2	5,3	42	16
К.	56	65	3,2	4,2	3,3	4,5	29	10
Б.	44	56	3,3	4,8	3,2	5,3	34	15
Н.	50	56	3,5	4,0	3,1	3,9	25	11
М.	47	55	3,8	4,2	4,6	5,5	16	8
С.	40	51	3,3	3,6	3,1	4,8	9	6
Н.	49	59	4,2	4,8	2,3	4,5	19	11
Л.	51	64	2,9	3,8	5,2	5,9	23	6
С.	38	43	3,4	3,7	2,7	5,4	16	8
Х.	60	63	4,3	4,5	3,4	3,9	9	8
К.	65	64	4,1	4,4	4,9	5,3	11	2
К.	54	61	4,6	4,5	3,4	4,4	19	7
Б.	43	56	3,2	3,8	3,1	3,0	41	21
О.	50	62	2,9	3,5	3,3	3,9	20	16
С.	44	50	3,8	3,9	7,4	7,8	16	12

Таблица показывает, что после лечения витамином В₁₂ у всех обследованных нами 32 больных наблюдалось повышение гемоглобина на 2—23% в сравнении с первоначальными данными: у 10 больных — на 2—6%, у 14 — на 7—13%, у 7 — на 16—19% и у одного больного — на 23%. Количество эритроцитов у всех 32 больных после лечения витамином В₁₂ увеличилось на 200 000—2 800 000 по сравнению с первоначальными цифрами. Отсюда видно, что при лечении витамином В₁₂ гипохромной анемии, возникшей у больных сифилисом в процессе специфического лечения, у подавляющего числа больных (у 31 из 32 больных) наблюдался ясно выраженный эффект стимуляции эритропоэза, выразившийся в быстром (после применения 3—6 мл витамина В₁₂, т. е. 45—90 γ) увеличении процента гемоглобина и количества эритроцитов в крови.

Также отмечалось улучшение и белой крови, когда под влиянием витамина В₁₂ количество лейкоцитов увеличивалось в среднем от 500 до 4 900 по сравнению с исходными цифрами.

Наблюдалось снижение реакции оседания эритроцитов у больных после лечения витамином В₁₂. У 15 больных РОЭ сни-

зилась с 13—30 до 4—10 мм в час, у 10 больных — с 58—67 до 10—45 мм в час. У остальных больных РОЭ, бывшая до лечения от 4 до 9 мм в час, после лечения витамином В₁₂ не изменилась значительно, а оставалась в пределах этих же цифр.

Таким образом, под влиянием лечения витамином В₁₂ больных сифилисом с гипохромной анемией, возникшей во время специфического лечения, наблюдалось значительное увеличение процента гемоглобина и количества эритроцитов. Количество лейкоцитов, а равно и лейкоцитарная формула, а также количество тромбоцитов и реакция оседания эритроцитов быстро нормализовались.

Так как витамин В₁₂ содержит более 4% кобальта, он эффективен и при некоторых нервных заболеваниях, связанных с частичной потерей чувствительности, преимущественно глубокой. В этих случаях чувствительность восстанавливалась очень быстро. Следует указать, что медленное восстановление чувствительности зависит от большей или меньшей давности процесса. Даже большое количество введенного препарата дает лишь незначительный эффект, так как в этих случаях, повидимому, наступили уже необратимые патологические состояния в нервной ткани. Так, например, мы наблюдали одну больную атактической формой спинной сухотки, у которой после 6 инъекций по 1 мл витамина В₁₂ уже через 2 дня наступило улучшение глубокой чувствительности в нижних конечностях: больная стала различать движения в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах, но большего результата в дальнейшем мы не смогли добиться.

Считаем необходимым поделиться опытом применения витамина В₁₂ при пузырьчатке. Указанный препарат, будучи применен при этом заболевании в более значительных дозировках, оказал временное благоприятное воздействие как на общее течение болезни, так и на состав крови. Для окончательных выводов о лечении витамином В₁₂ больных пузырьчаткой требуются дальнейшие наблюдения. Попытки применения витамина В₁₂ при тяжелой септической форме артропатического чешуйчатого лишая привели лишь на несколько дней к временному улучшению общего самочувствия, увеличению процента гемоглобина в крови.

При герпетиформном дерматите (Дюринга), в случаях патологического состояния крови, витамин В₁₂ у ряда больных также оказался эффективным, будучи применен вместе с пиридоксином (витамин В₆) и фолиевой кислотой. В одном случае мучительного табического желудочного криза у больной Н., не прекращавшегося от промедола и других седативных средств, витамин В₁₂ не только нормализовал кровь, но и прекратил криз. При некоторых дерматозах, где отмечалось патологическое состояние крови, витамин В₁₂ оказал благоприятное воздействие как на кровь, нормализуя ее, так и на течение кож-

ного заболевания. Нельзя не отметить благоприятного воздействия витамина B_{12} на свежие формы красной волчанки и фото-дерматоза. Отдельные случаи этих заболеваний, леченных этим препаратом в сочетании с витамином B_6 и фолиевой кислотой, дали благоприятный и стойкий результат. По указанным группам больных необходимы дальнейшие наблюдения для окончательного выяснения вопроса об эффективности витамина B_{12} .

В ы в о д ы

1. Витамин B_{12} при лечении гипохромной анемии, возникшей у больных сифилисом во время специфической терапии, оказывает ясно выраженную стимуляцию эритропоэза. Это выражается в быстром увеличении процента гемоглобина и количества эритроцитов в крови. В то же время отмечается отчетливая нормализация количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы и тромбоцитов.

2. При лечении витамином B_{12} у больных отмечается улучшение сна, общего самочувствия и повышение аппетита.

3. Реакция оседания эритроцитов при этом быстро приходит к нормальным цифрам.

4. При лечении гипохромной анемии, появившейся во время специфического лечения у больных сифилисом, витамин B_{12} является наиболее эффективным средством.

5. Каких-либо побочных явлений (болезненность, инфильтраты и т. д.) от применения витамина B_{12} не наблюдается.

6. При некоторых кожных заболеваниях (герпетиформный дерматит, фотодерматоз, красная волчанка и др.), когда имеются патологические изменения со стороны периферической крови, витамин B_{12} оказывает нормализующее действие на кровь и улучшает течение кожного процесса.

ОПЫТ

Ка

Из гематоло

Открыт
экстрактов
стью измен
от перници
летальный
тяжелых и
лезни Адд
решенной.
гии и даж
ду малокр
разрешен

При та
скота, а п
вещества,
поэза, наз
шой теор
Вместо с
экстракто
структур
дартизац
расширяе
сравнении
экстракт
объектив
сравнении
настояще
шении в
лезни Ад
В нас
ченных

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АДДИСОН-БИРМЕРА ВИТАМИНОМ В₁₂

Кандидат медицинских наук *Л. И. Яворковский*

Из гематологического отделения Рижской республиканской клинической
больницы (главный врач Н. К. Дабол)

Открытие лечебного эффекта сырой печени и печеночных экстрактов при болезни Аддисон-Бирмера, как известно, полностью изменило течение и прогноз этой болезни. Случаи смерти от пернициозной анемии в последнее время стали редкостью, и летальный исход в этих случаях обычно является следствием тяжелых изменений со стороны нервной системы. Проблема болезни Аддисон-Бирмера, однако, не может считаться полностью решенной. Так, неясными остаются некоторые стороны этиологии и даже патогенеза болезни, не выяснена взаимосвязь между малокровием и неврологическими проявлениями болезни, не разрешен вопрос профилактики и лечения последних.

При таком положении дела выделение из печени рогатого скота, а позже и из другого сырья чистого кристаллического вещества, активного в минимальных дозах фактора эритропоэза, названного витамином В₁₂, представляет не только большой теоретический, но и не меньший практический интерес. Вместо сложных и неоднородных по своему составу печеночных экстрактов в руки врача дано чистое вещество определенной структуры. Это не только разрешает вопрос более точной стандартизации применяемых с лечебной целью препаратов, но и расширяет возможности дозировки и способов применения по сравнению с употреблявшимися до сих пор печеночными экстрактами. Перед практическими врачами встал вопрос об объективной оценке терапевтического действия витамина В₁₂ и сравнении его с терапевтическим эффектом применяющихся в настоящее время препаратов из печени и желудка как в отношении воздействия на анемию, так и на другие проявления болезни Аддисон-Бирмера.

В настоящей работе мы приводим данные об 11 больных, леченных витамином В₁₂, из них 10 болели пернициозной анемией:

5 заболели впервые, у 4 наблюдался второй рецидив болезни, один больной поступил с третьим рецидивом. Среди больных было одинаковое число мужчин и женщин; самой младшей больной было 29 лет, самому старшему — 78 лет. Тяжесть состояния больных можно охарактеризовать составом крови: лишь у 2 больных количество эритроцитов приближалось к 2 000 000 в 1 мм³, у 4 оно было ниже 1 500 000 в 1 мм³, у остальных 4 — ниже 1 000 000 в 1 мм³. Последняя, одиннадцатая, больная имела резко выраженный нейро-ахилический синдром с тяжелым проявлением фуникулярного миелоза. До поступления под наше наблюдение больные не получали никакого специфического лечения. Мы пользовались витамином В₁₂ в ампулах по 15 мкг в каждой, изготовленным под руководством проф. В. Н. Букина.

В большинстве случаев (9 больным) лечение проводилось по следующей схеме: первые 3 дня больные получали внутримышечно по 15 γ препарата, в дальнейшем витамин В₁₂ вводили по 15 γ, через день до общего количества — 150—195 γ на курс лечения. Двум из этих больных первые 3 дня вводили по 30 γ препарата. Указанной схемой мы пользовались, руководствуясь литературными данными, а также исходя из имевшегося в нашем распоряжении количества витамина. О 2 больных, получавших витамин В₁₂ эндолюмбально, более подробно будет сказано ниже.

Параллельно больные не получали другого лечения, кроме некоторых симптоматических средств (соляная кислота, камфора). Лишь одному больному, поступившему в прекоматозном состоянии, дважды была перелита кровь в первые дни пребывания в стационаре (125 мл эритроцитной массы и 250 мл крови).

При оценке успешности лечения обращалось внимание на следующие показатели: изменение костного мозга по данным пунктата грудины, кривую ретикулоцитов, динамику гемоглобина и эритроцитов, изменение числа лейкоцитов и тромбоцитов, диаметр эритроцитов. Учитывалось субъективное и объективное состояние больных, особенно динамика изменений со стороны нервной системы.

Результаты лечения. Пунктат грудины исследовался нами через 24 и 48 часов после первой инъекции витамина В₁₂, а у 2 больных — также и через 72 часа. В противоположность данным некоторых зарубежных исследователей (Берд с сотрудниками, Маллармэ с сотрудниками), отмечающих изменения в миелограмме уже через несколько часов после инъекции витамина В₁₂, выраженная трансформация костного мозга, т. е. смена мегалобластического эритропоэза преимущественно нормобластическим, наблюдалась нами лишь в пунктатах, полученных через 48 часов от начала лечения. В отдельных случаях эта перестройка была выражена неполно.

В пунктатах
витамина,
зрелания м
отметить с
Влияние в
следующей

У бо
сон-Бир
глобин
В стерн
эритроп
Через 4
мина В
ние нор
Мож
стройки
шении
ским т
Зам
чен с 3

В пунктатах, полученных через 24 часа после первой инъекции витамина, лишь у некоторых больных намечались признаки вызревания мегалобластических элементов. При этом мы не могли отметить существенной разницы при дозе в 15 и 30 γ в сутки. Влияние витамина B_{12} на состав костного мозга ясно видно из следующего наблюдения.

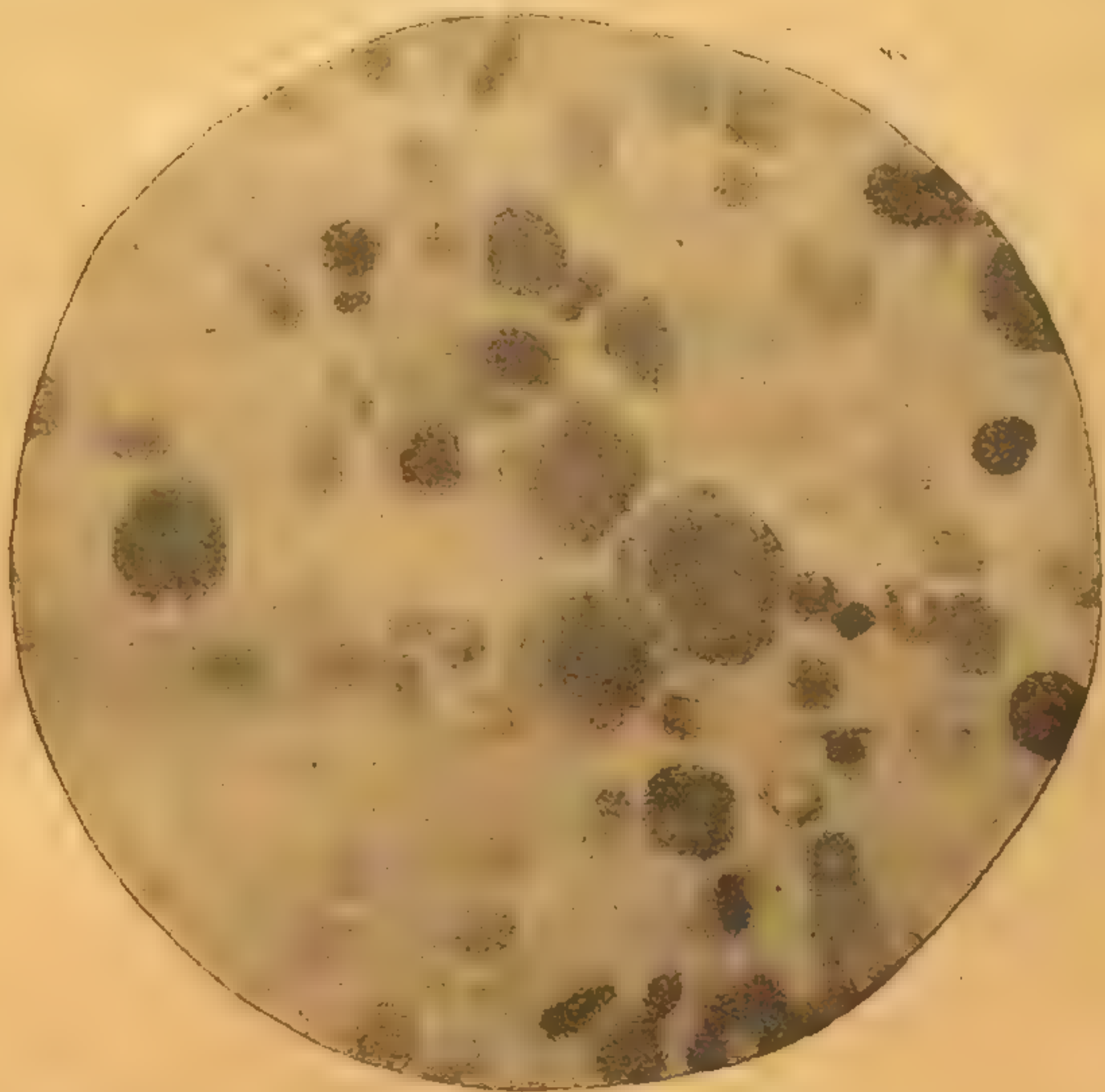


Рис. 1. Пунктат грудины больной Э., 50 лет, до лечения. Видны крупноядерные большие клетки — мегалобласты.

У больной Э., 50 лет, впервые заболевшей болезнью Аддисона-Бирмера и ранее не лечившейся, при поступлении гемоглобин составлял 26%, эритроциты — 1 200 000 в 1 мм³. В стернальном пунктате обнаружен мегалобластический тип эритропоэза с преобладанием юных мегалобластов (рис. 1). Через 48 часов после внутримышечной инъекции 15 γ витамина B_{12} в стернальном пунктате уже выражено преобладание нормобластов (рис. 2).

Можно отметить, что наиболее отчетливой картина перестройки эритропоэза в качественном и количественном отношении была у больных с резко выраженным мегалобластическим типом кроветворения.

Заметный рост числа ретикулоцитов у всех больных отмечен с 3-го дня от начала лечения. Кульминационной точки

ретикулоцитарный криз у 2 больных достиг на 4-й день, у 5-й на 5-й день и лишь у одного больного — на 6-й день. Аналогичная картина наблюдалась у 2 больных, которым препарат вводили эндолюмбально. За кризом обычно следовало быстрое снижение числа ретикулоцитов, однако несколько повы-

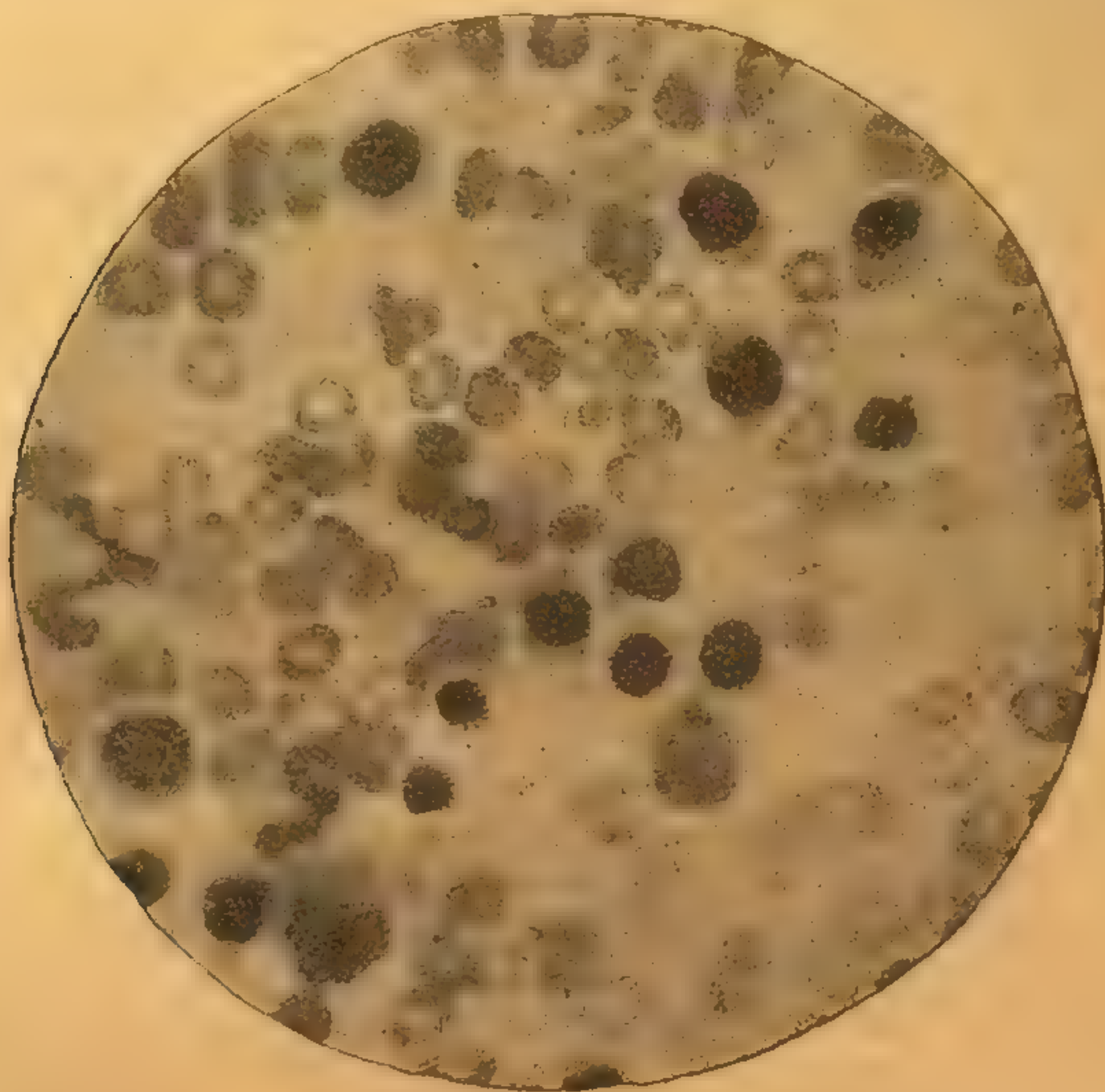


Рис. 2. Пунктат грудины той же больной через 48 часов после внутримышечной инъекции 15 γ витамина В₁₂. Мегалобласты почти исчезли, уступив место небольшим ядерным клеткам — нормобластам.

шенные цифры наблюдались еще в продолжение 7—10 дней. Ниже приводится диаграмма, отражающая динамику ретикулоцитоза у 4 наших больных во время лечения (рис. 3).

Х. Х. Владос с сотрудниками, применяя для лечения больных пернициозной анемией 6—8 мл антианемина в день, наблюдал рост числа ретикулоцитов между 3-м и 5-м днем, а криз — на 5—7-й день после начала лечения. Г. А. Алексеев отмечает кульминационную точку криза при лечении камполоном к 6—8-му дню лечения. Таким образом, ретикулоцитарный криз в крови при лечении витамином В₁₂ в указанной выше дозе наступал в несколько более ранний срок, чем при лечении печеночными экстрактами.

Рост числа эритроцитов, наблюдавшийся вслед за ретикулоцитарным кризом, у всех больных опережал прирост гемоглобина. Перекрест кривых роста этих показателей происходил

на 8—12
чала ле
показате
между
довольно
чение пр
приятно

Ретикулоциты (в ‰)

Рис.

тропоз
шие на
Пр
больни
цифра
для ге
восста
цифр
блюда
состоя
ной к
мина
дальн
стоят
для з
так к
вряд
го эф

на 8—12-й день, а у 2 больных — даже на 5—6-й день от начала лечения. С этого дня и до выписки больных цветной показатель оставался ниже единицы. У части больных разрыв между числом эритроцитов и количеством гемоглобина был довольно значительным. В этих случаях дополнительное назначение препаратов железа создавало впечатление о его благоприятном действии не только на рост гемоглобина, но на эри-

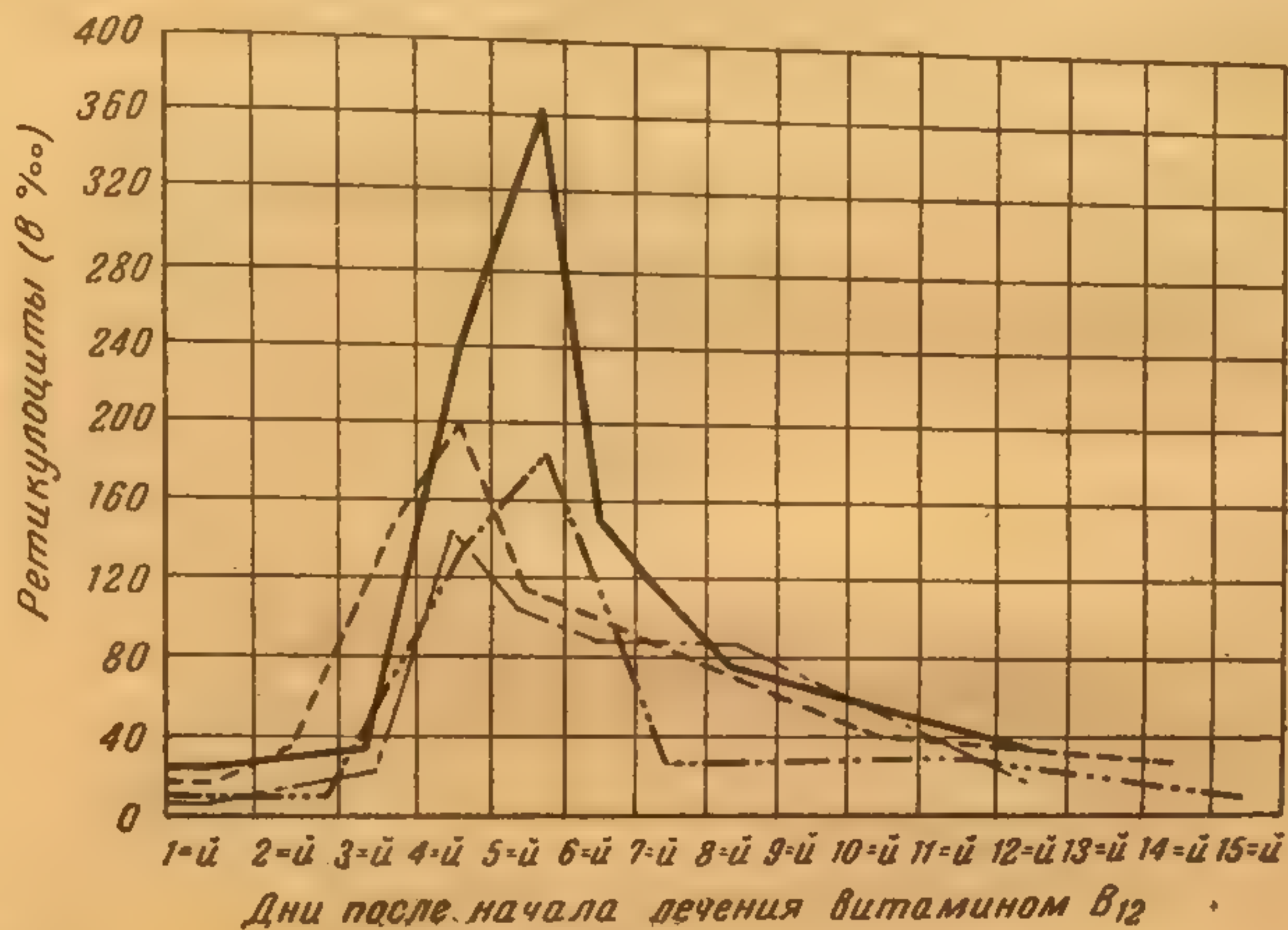


Рис. 3. Ретикулоцитарный криз у 4 больных анемией Бирмера, леченных витамином B_{12}

тропоз в целом. В этом направлении необходимы дальнейшие наблюдения.

Прирост показателей красной крови за время наблюдения больных в стационаре (20—30 дней) выразился в следующих цифрах: для эритроцитов от 1 700 000 до 2 100 000 в 1 мм^3 и для гемоглобина от 22 до 30%. Следует отметить, что полного восстановления показателей красной крови до нормальных цифр мы за время пребывания больных в стационаре не наблюдали. Скорее всего это объясняется относительно тяжелым состоянием больных и низкими исходными показателями красной крови. Амбулаторное применение камполона или антианемина после выписки больных давало большее или меньшее дальнейшее нарастание показателей красной крови. Это обстоятельство, однако, мы не считаем достаточным основанием для заключения о недостаточной эффективности витамина B_{12} , так как срок лечения больных в стационаре (20—30 дней) вряд ли может считаться достаточным для проявления полного эффекта примененного препарата.

Диаметр эритроцитов под влиянием лечения постепенно снижался. Это снижение было тем отчетливее, чем больше диаметр эритроцитов был до лечения. Это положение наглядно демонстрируется эритроцитометрическими кривыми, две из которых приводятся ниже (рис. 4—5). У больного Р. средний диаметр эритроцитов с 7,81 μ до лечения снизился до 7,02 μ к концу лечения, а у больного Д. — с 7,35 до 7,14 μ .

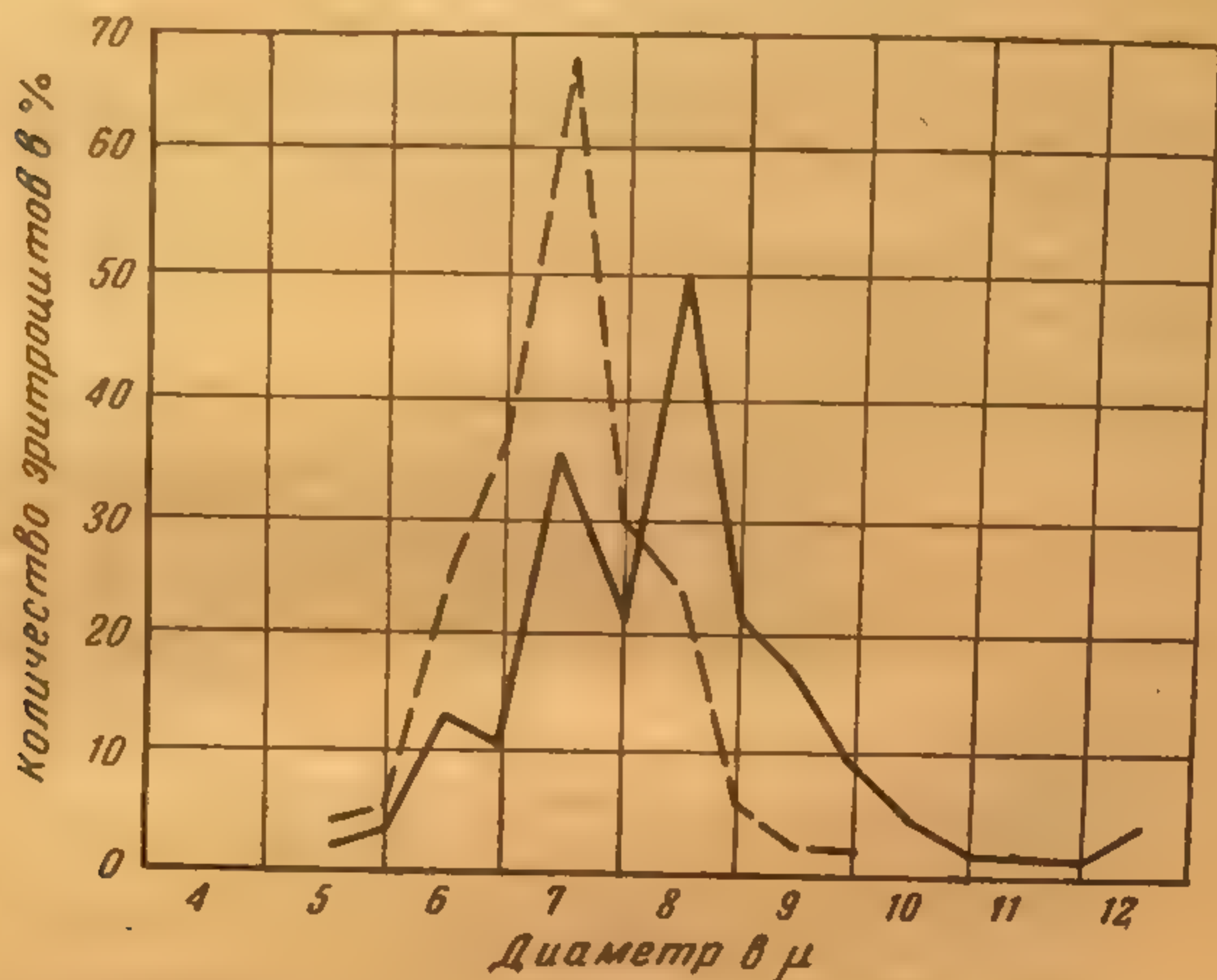


Рис. 4. Эритроцитометрические кривые больного Р. до и после лечения витамином В₁₂ (срок лечения 29 дней).

Количество лейкоцитов и тромбоцитов к концу лечения лишь у 2 больных не достигло нормальных цифр; у остальных эти показатели полностью нормализовались.

Заслуживает внимания изменение процентного числа и абсолютного количества эозинофилов. При общей нормализации лейкоцитарной формулы у 3 больных наблюдалась выраженная эозинофилия.

Как известно, наблюдаемая у больных, леченных камполоном, эозинофилия обычно приписывается белковым веществам или их составным частям, содержащимся в этом препарате. Отмеченная нами эозинофилия у некоторых больных, леченных витамином В₁₂, проверенная на большем материале, потребует иного объяснения, так как вряд ли здесь имеет значение степень очистки препарата.

При клиническом испытании нового препарата, естественно, возникает вопрос о его сравнительной оценке с ранее применявшимися. Этот вопрос может быть решен параллельным наблюдением за большим количеством больных, леченных од-

ним или другим препаратом. Более убедительными, однако, являются наблюдения над действием различных препаратов на одного и того же больного. Поэтому считаем нужным привести данные об эффективности лечения витамином B_{12} двух больных, леченных ранее в нашем отделении камполоном. Соответствующие данные приведены в таблице (стр. 204).

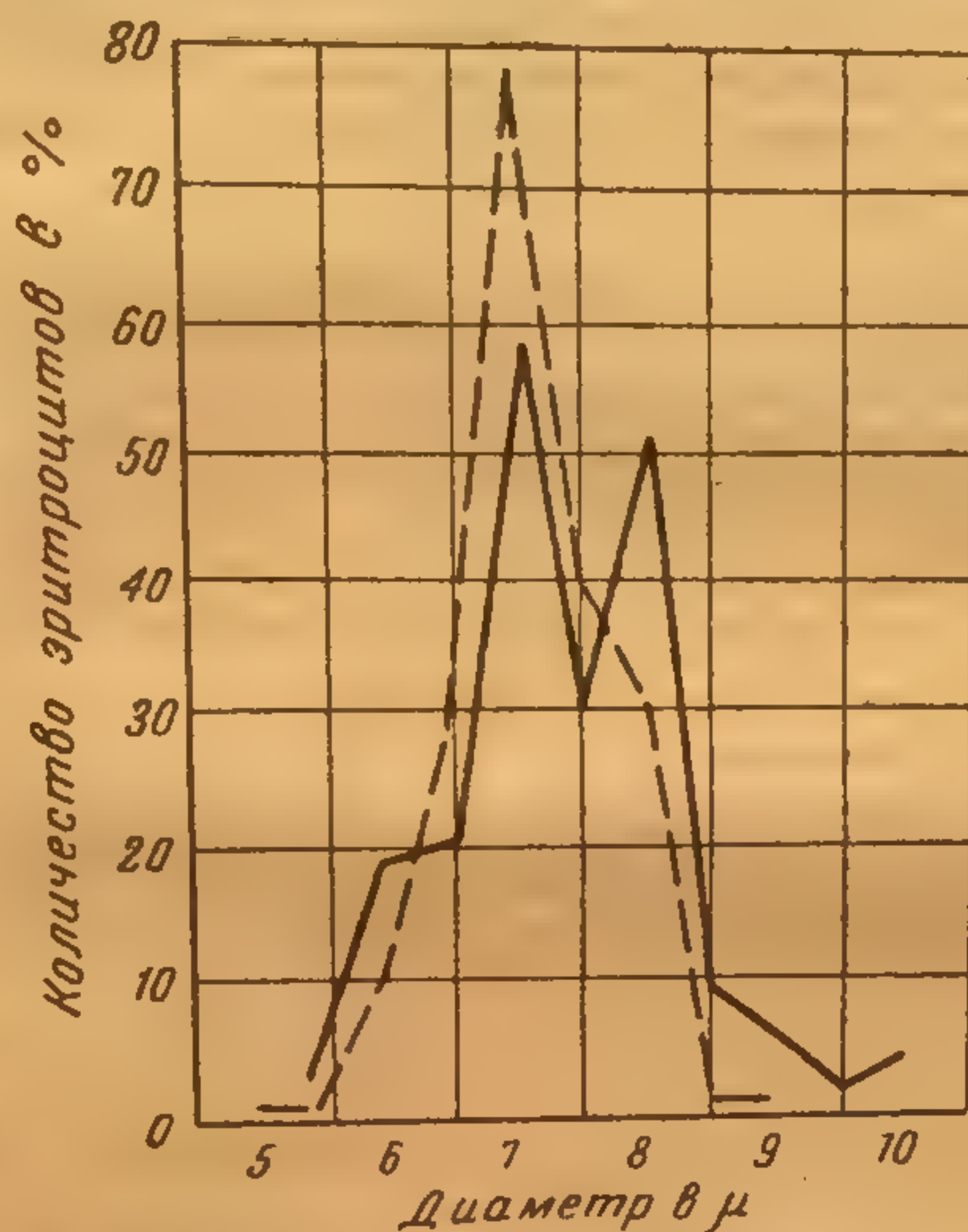


Рис. 5. Эритроцитометрические кривые больного Д., 49 лет, до и после лечения витамином B_{12} (срок лечения 20 дней).

Как видно из приведенной таблицы, лечение витамином B_{12} (общая доза 180 μ г) было не менее успешным, чем лечение камполоном, которого в первом случае использовано 68, а во втором — 78 мл.

Подытоживая результаты действия витамина B_{12} по показателям красной крови и прочим лабораторным данным, можно сделать вывод о большой эффективности этого препарата.

Ориентировочно, по нашему мнению, можно сравнить действие 15 γ витамина B_{12} с терапевтическим действием 4—6 мл отечественного камполон.

Клиническое действие примененного препарата выразилось также и в быстром улучшении общего состояния больных: исчезновении диспептических жалоб, улучшении аппетита и сна, нарастании сил и более или менее быстрой ликвидации остальных симптомов анемии: головокружения, головной боли, сердечбиения и пр. Особенного упоминания заслуживает полная

Сравнительное действие камполон и витамина В₁₂ на состав красной крови

Больной	Год наблюдения	Продолжительность лечения в днях	Вид лечения	Гемоглобин в %		Эритроциты		Ретикулоцитарный криз
				до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Р-ов	1951	27	Камполон + железо	25	45	890 000	2 200 000	На 5-й день
	1954	30	Витамин В ₁₂	22	49	840 000	2 560 000	На 4-й день
	1951	35	Камполон + железо + переливание крови (один раз)	24	50	1 040 000	2 330 000	На 4-й день
И-ин	1954	31	Витамин В ₁₂ + железо + переливание крови (два раза)	15	39	620 000	2 020 000	На 4-й день

безболезненность инъекций и отсутствие каких-либо воспалительных явлений на месте укола. У 3 больных в первые три дня лечения отмечено незначительное повышение температуры — на 0,3—0,5°.

Для иллюстрации изложенного приводим историю болезни первого нашего больного, леченного витамином В₁₂.

Больной Р., 57 лет, страдает болезнью Аддисон-Бирмера с 1951 г. 8/XII 1953 г. поступил с рецидивом болезни в гематологическое отделение нашей больницы. Состояние при поступлении довольно тяжелое: выраженная общая слабость, головная боль, боли в области сердца при попытке ходить. Объективно: резкая бледность кожи и слизистых. Язык безболезнен, слизистая его гладкая, блестящая, без признаков воспаления. Нервная система без особенностей, за исключением легких расстройств глубокой чувствительности в пальцах ног. Лабораторные данные: желудочный сок — полная ахилия. Кровь: Нб 22%, эр. 840 000 в 1 мм³, л. 3 120, из них: с. 22%, лимф. 76%, мон. 2%; РОЭ 83 мм в час. Ретикулоцитов 7‰, тромбоцитов 11 650 в 1 мм³. В пунктате грудины выраженный мегалобластический эритропоэз.

Больной получил всего 13 инъекций витамина В₁₂ по приведенной выше схеме. На 4-й день после начала лечения наступил ретикулоцитарный криз (143‰). Вскоре последовало быстрое общее улучшение. 7/I 1954 г. — на 28-й день после первой инъекции витамина Нб 49%, эр. 2 560 000 в 1 мм³, л. 6 050 в 1 мм³, э. 13%, п. 2%, с. 32%, лимф. 47%, мон. 6%; РОЭ 11 мм в час. Ретикулоцитов 3‰, тромбоцитов 215 000.

Больной выписан для дальнейшего амбулаторного лечения в хорошем состоянии с увеличением веса на 3 кг без жалоб, беспокоивших его при поступлении.

Следует заметить, что за время лечения больной перенес интеркуррентную бронхопневмонию. За указанный период больной не получал другой антианемической терапии, в частности, препаратов железа.

Патологические изменения со стороны нервной системы, характерные для фуникулярного миэлоза, имелись у 3 наших больных из 11, леченных внутримышечными инъекциями витамина B_{12} . Умеренные явления парестезий нижних и отчасти верхних конечностей, имевшиеся у 2 больных, полностью исчезли во время лечения. Нарушение глубокой чувствительности в ногах, наблюдавшееся у 3 больных, к концу лечения заметно уменьшилось.

Более глубокие нарушения со стороны нервной системы, имевшиеся у нашей больной с нейро-ахилическим синдромом (арефлексия нижних конечностей, нарушения тактильной и глубокой чувствительности, тяжелая атаксия, мышечная слабость), непосредственно после лечения заметно не изменились.

Вопрос о терапевтическом воздействии витамина B_{12} на неврологические проявления болезни Аддисон-Бирмера является практически весьма важным, так как именно со стороны нервной системы (атаксия, нарушения трофики, развитие парезов и параличей конечностей и сфинктеров с их тяжелыми последствиями) грозит опасность инвалидности и даже смерти больных, у которых лечение анемии препаратами печени давало блестящие результаты.

Многие зарубежные авторы (Ледерер, Англей, Моллин, Берк, Спайс с сотрудниками) подчеркивают положительное значение витамина B_{12} для лечения неврологического синдрома при болезни Аддисон-Бирмера. Высокая оценка препарата дана и отечественными авторами (Т. А. Чернцова и М. Б. Эйдинова). Естественно, возникает вопрос о преимуществе в этом отношении нового препарата по сравнению со старыми. Мы считаем необходимым подойти осторожно к оценке положительного действия витамина B_{12} на явления фуникулярного миэлоза при болезни Аддисон-Бирмера. К этому нас обязывают многочисленные клинические наблюдения, показывающие, что легкие и даже средней тяжести изменения со стороны нервной системы проходят под влиянием лечения сырой печени и обычными печеночными препаратами, наряду с восстановлением картины крови. С другой стороны, вряд ли можно сомневаться в необратимости тяжелых анатомических изменений в спинном мозгу и других отделах нервной системы, характерных для наиболее тяжелых случаев болезни. При изыскании наиболее эффективных методов лечения болезни Аддисон-Бирмера следует помнить, что между степенью анемии и тяжестью неврологических изменений не удастся установить определенной зависимости и что рецидивы анемии мо-

гут наступать много раз, не вызывая сколько-нибудь серьезных поражений нервной системы и, наоборот, тяжелые проявления фуникулярного миэлоза не так редко предшествуют развитию типичных изменений в костном мозгу.

Указанные соображения, а также имеющийся в этом отношении опыт не дают основания ожидать от нового препарата принципиальных преимуществ в лечении фуникулярного миэлоза при болезни Аддисон-Бирмера, тем более что терапевтический эффект препаратов печени, очевидно, объясняется в основном содержанием в них того же витамина В₁₂.

Известный интерес в связи с изложенным могут представить наши наблюдения над двумя больными пернициозной анемией с выраженными изменениями со стороны нервной системы, у которых витамин В₁₂ был применен внутримышечно¹.

Хотя в доступной нам литературе мы не нашли указаний на такой способ введения препарата, мы сочли возможным его испытать, учитывая ничтожное количество вводимого вещества и высокую степень его очищенности. Можно отметить, что больные хорошо переносили внутримышечное введение препарата. Наблюдавшиеся после некоторых введений реакции (небольшая головная боль, повышение температуры на несколько десятых градуса) не выходили из рамок обычных явлений, имевших место после обычного спинномозгового прокола.

После однократного введения 15 γ витамина у обеих больных наблюдался выраженный ретикулоцитарный криз на 4—5-й день с подъемом числа ретикулоцитов соответственно до 78 и 148‰. Терапевтический эффект эндомышечного применения витамина В₁₂ иллюстрируется следующей историей болезни.

Больная П-пе, 52 лет, поступила в отделение нервных болезней нашей больницы 7/VIII 1953 г. При поступлении жаловалась на чувство онемения и резкую слабость в конечностях, невозможность ходить, на чувство, «что нет связи между головой и конечностями». Считает себя больной с весны этого года, когда впервые в легкой степени появились и начали нарастать приведенные выше явления. В анамнезе у больной шизофрения, по поводу которой в прошлом лечилась стационарно.

Объективно: имеются нарушения психического порядка — больная частично дезориентирована во времени, отмечается непоследовательность речи, моторное беспокойство. Кожа и слизистые бледны, с желтоватым оттенком. Язык без особенностей. Легкие без патологических изменений. Сердце незначительно расширено влево, легкий систолический шум на всех отверстиях. Печень и селезенка не увеличены.

Нервная система: черепномозговые нервы без изменений. Сила мышц рук и ног резко понижена, самостоятельное передвижение невозможно. Сухожильные рефлексы, особенно коленные и ахилловы, повышены. Отмечаются: двусторонний клonus стоп, двусторонний положительный симптом

¹ Наблюдения проведены совместно с С. Е. Исакбаевой.

Бабинского, грубое нарушение поверхностной и глубокой чувствительности в верхних и нижних конечностях. Функция сфинктеров сохранена.

Лабораторные данные: желудочный сок — ахилия. Кровь: Hb 41%, эр. 1 960 000 в 1 мм³, л. 4 600 в 1 мм³; РОЭ 41 мм в час. Ретикулоцитов 5%. В стерильном пунктате эритропоэз смешанного типа — мегало-эритрономобластический.

23/VIII произведено первое внутривенное введение 15 γ витамина B₁₂, перенесенное больной без какой-либо отрицательной реакции. В последующие дни не наблюдалось никаких заметных изменений симптомов со стороны нервной системы. Через 4 суток резкий подъем количества ретикулоцитов с 3 до 78%. Вслед за тем наступило быстрое нарастание показателей красной крови. Уже 31/VIII Hb 52%, эр. 2 410 000 в 1 мм³; РОЭ 21 мм в час.

В дальнейшем было произведено еще 3 внутривенных введения витамина B₁₂ по 15 γ с интервалами в 7—10 дней. После второй инъекции наблюдался заметный поворот в сторону улучшения неврологического состояния; далее — нарастающее улучшение. 22/IX после добавочного месячного лечения препаратами железа Hb 66%, эр. 3 170 000 в 1 мм³, л. 4 040 в 1 мм³; РОЭ 13 мм в час.

Психоневрологический статус: к этому времени больная полностью ориентирована, речь логична. Поверхностная чувствительность почти полностью восстановлена, нарушение глубокой чувствительности отмечается только в пальцах ног.

Сухожильные рефлексы в ногах несколько повышены, клонус стоп отсутствует, симптом Бабинского стал отрицательным. Передвижение возможно с помощью «козла». Походка спастическая.

Таким образом, четырехкратное внутривенное введение 15 γ витамина B₁₂ привело к значительному улучшению неврологического состояния больной и практически нормализовало картину крови.

Дальнейшие две внутримышечные инъекции той же дозы препарата не дали нового подъема числа ретикулоцитов и не улучшили состава крови.

Внутривенное применение витамина B₁₂ у 2 больных показало полную эффективность его воздействия на патологически измененный эритропоэз при данном способе применения, а также выраженное, хотя и не полное, улучшение неврологических проявлений болезни.

Первые наблюдения в этом направлении, показавшие хорошую переносимость больными внутривенного введения препарата и его эффективность в лечении поражения нервной системы при болезни Аддисон-Бирмера, могут, по нашему мнению, явиться отправной точкой для дальнейших исследований по применению данного способа введения витамина B₁₂ при соответствующих показаниях.

В ы в о д ы

1. При лечении больных анемией Аддисон-Бирмера витамином B₁₂ наблюдался эффект, аналогичный терапевтическому действию печеночных препаратов. Начальная доза в 15—30 γ

обуславливала нормобластическую перестройку костного мозга в большинстве случаев через 48 часов.

2. Ретикулоцитарный криз достигал кульминационной точки на 4—6-й день после начала лечения, вслед за чем нарастали показатели красной крови, в первую очередь эритроциты.

3. Общая доза в 150—195 г, примененная в течение 2—3 недель, во всех наблюдавшихся случаях обуславливала ремиссию. Однако восстановление показателей красной крови было неполным. Дальнейшее амбулаторное лечение препаратами печени давало обычно новый рост показателей красной крови.

4. В части случаев рост гемоглобина резко отставал от темпа прироста количества эритроцитов. Назначение препаратов железа в этих случаях значительно уменьшало этот разрыв.

5. Эффективность 15 мкг витамина B_{12} ориентировочно соответствует действию 4—6 мл отечественного камполона.

6. Умеренные явления фуникулярного миэлоза в виде парестезий и нарушения глубокой чувствительности проходили или уменьшились под влиянием внутримышечного введения витамина B_{12} . Более тяжелые нарушения со стороны нервной системы (атаксия, арефлексия) непосредственно после лечения заметно не изменились.

7. Примененный препарат не вызывал никаких побочных явлений; не было также болей или инфильтратов на месте инъекции.

8. Внутривенное введение витамина B_{12} больные переносили хорошо. Такой способ введения препарата в отношении воздействия на эритропоэз и восстановление показателей крови не уступает обычному внутримышечному применению.

Заслуживает внимания положительное воздействие внутривенно примененного витамина B_{12} на явления фуникулярного миэлоза.

9. Приведенные выше результаты являются предварительными. Необходимы дальнейшие наблюдения для выяснения оптимальной дозировки, наиболее рациональных методов комплексного лечения и особенно отдаленных результатов в отношении возможности профилактики и лечения неврологического синдрома при болезни Аддисон-Бирмера. Не подлежит сомнению, что витамин B_{12} займет достойное место среди основных средств лечения этой болезни.

Автором накоплен значительный материал, подтверждающий начальное предположение о целесообразности эндолумбального введения витамина B_{12} в тяжелых случаях фуникулярного миэлоза.

Эти данные будут опубликованы в ближайшее время.

Алексеев
Владос Х.
Дова Т.
Докрови
Чернов
сессии
ния кро
Lederer
Mallarm
par la
Mollin D.
Ungley C
vitamin

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев Г. А., Анемии, М., 1953.
- Владос Х. Х., Терентьева Э. И., Кахетелидзе М. М., Чернцова Т. А., Новый печеночный препарат «антианемин» для лечения малокровия. В кн.: Современные проблемы гематологии и переливания крови, М., 1953.
- Чернцова Т. А. и Эйдинова М. Б., Тезисы докладов XXXII научной сессии Центрального ордена Ленина института гематологии и переливания крови, М., 1954.
- Lederer J. et Prinzie A., La vitamine B₁₂, Le sang, 1951, Nr. 6.
- Mallarme J., Schneider J. et Mme Nicolo, Le traitement des anémies par la vitamine B₁₂, Le sang, 1951, Nr. 1.
- Mollin D. L., The Lancet, 1949, v. 256, p. 708.
- Ungley C. C., The pathogenesis of megaloblastic anemias and the value of vitamin B₁₂, The british journal of nutrition, 1952, v. 6, Nr. 3.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ О ДЕЙСТВИИ ВИТАМИНА В₁₂ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Проф. Н. А. Крышова и М. Д. Кирпкина

Из нервной клиники Института физиологии имени И. П. Павлова
Академии наук СССР

Наша задача заключалась в клинической проверке действия витамина В₁₂ у ряда психически больных в условиях нервной клиники Института физиологии имени И. П. Павлова Академии наук СССР.

Исследование было проведено на 6 больных стационарно и на 4 — амбулаторно: 5 больных страдали остро и хронически протекающими явлениями полиневрита, 2 — подостро протекающим поражением спинного мозга, у 3 больных были явления паркинсонизма.

Больные этими формами заболевания были отобраны для лечения витамином В₁₂, согласно литературным данным и нашим предыдущим данным о нарушении у подобных больных процессов витаминного обмена.

В приводимой ниже таблице указаны формы заболевания, количество израсходованного на лечение витамина В₁₂ и результаты лечения. Следует отметить, что все больные до применения витамина В₁₂ долго и упорно лечились различными витаминами и рядом других препаратов, а также физиотерапевтическими процедурами. Ряд больных (К., Р., П., Б-ов) проводили лечение в течение ряда лет как амбулаторно, так и стационарно.

На основании приведенных данных можно сделать заключение, что применение витамина В₁₂ оказало влияние на состояние нервной деятельности у всех лечившихся больных, а именно: у 7 больных с разнообразными диагнозами заметно улучшилось настроение, у 8 появилась большая активность в поведении и улучшение двигательных возможностей, у 4 заметно улучшился сон и у 2 — память.

У больных с полиневритом уменьшились, а затем и совсем исчезли боли, увеличились сила и объем движений в

Результаты лечения больных витамином B₁₂

Дата пребывания в больнице	Фамилия	Год рождения	Диагноз	Начало заболева- ния	Количество инъ- екций витами- на B ₁₂	Кровяное давление в мм ртутного столба и гемоглобин в %		Результаты
						до лечения	после лечения	
С 6/IV по 6/VII 1954 г.	Ж.	1910	Радикуло-полинев- рит инфекционного характера	С 1953 г.	12	165/100 и 55	145/100 и 58	Улучшились сон, настрое- ние и память. Уменьшились боли в руках, ногах, нормали- зовалась чувствительность в них. Свободнее стали движе- ния в руках, уменьшились контрактуры пальцев рук
С 17/II 1953 г. до настоящего времени	К.	1922	Токсико-инфекци- онный полиневрит	С 1941 г.	14	105/80 и 60	100/60 и 65	Улучшились сон и настрое- ние. Уменьшились боли в ру- ках и ногах, нормализова- лась чувствительность в них.
С 17/V по 30/VII 1954 г.	Р.	1910	Невральная форма мышечной атрофии	С 1930 г.	10	90/60 и 65	— 70	Сон и настроение улуч- шились. Уменьшились фиб- риллярные подергивания мышц. Больная стала легче вставать со стула. Расстрой- ство чувствительности и шат- кость походки уменьшились. Увеличились движения в ко- нечностях
С 7 по 24/VII (амбулаторно)	И.	1924	Полиневрит, ане- мия	С 1949 г.	10	— 52	— 58	Улучшились настроение, аппетит и сон; в ногах боли уменьшились. Чувствитель-

Продолжение

Дата пребывания в больнице	Фамилия	Год рождения	Диагноз	Начало заболева- ния	Количество инъ- екций витами- на B ₁₂	Кровяное давление в мм ртутного столба и гемоглобина в %		Результаты
						до лечения	после лечения	
С 16 по 31/VIII (амбулаторно)	Б.	1930	Полиневрит ин- фекционный	С 1954 г.	10	—	—	ность болевая и парестезии восстановились. Сухожильные рефлексы оживились Боли в ногах и парестезии прошли, зябкость ног про- пала. Сухожильные рефлексы восстановились.
С 2/VI по 2/VIII 1954 г.	К-ко	1907	Боковой амиотро- фический склероз	С 1953 г.	14	115/70 и 65	120/80 и 62	Улучшилось настроение. Фибриллярные подергивания стали меньше в мышцах рук и ног. Больная стала лучше ходить. Мочеиспускание ста- ло реже (было очень частым)
С 2/XI 1953 г. по 31/VIII 1954 г.	Б-ва	1912	Миэлит: нейро-ане- мический синдром	С 1945 г.	14	100/70 и 56	100/75 и 58	Головная боль меньше, рвота реже. Настроение луч- ше. Движения в ногах увели- чились; клонус левой стопы и спастичность снизились
С 4/V по 9/VI 1954 г.	Х.	1907	Паркинсонизм ¹	С 1951 г.	14	130/80 и 70	— 80	Уменьшились дрожание и скованность движений. На- росли движения в левой ру- ке (может сам застегнуть пу- говицу). Амимия и «саль- ность» лица уменьшились

¹ У двух амбулаторных больных паркинсонизмом получены также положительные результаты.

конечностях, пропали парестезии и нормализовались болевая и тактильная чувствительность. У одного больного уменьшилась контрактура в пальцах кисти и у 2 улучшились сухожильные рефлексы.

В группе больных с явлениями паркинсонизма уменьшились скованность, амимия, «сальность» лица и дрожание. Последнее особенно ценно, так как даже наиболее эффективные способы лечения паркинсонизма, например, вливания углекислого висмута, на этот симптом почти не действуют.

У 2 больных с поражением спинного мозга отмечено увеличение двигательных возможностей, уменьшение фибриллярных подергиваний мышц и улучшение функций тазовых органов. У 6 больных несколько повысилось содержание гемоглобина.

Лечение больных проводилось однотипно: внутримышечные инъекции витамина B_{12} по 15 γ проводились через день; всего от 10 до 20 инъекций.

Никаких осложнений при лечении не наблюдалось.

Таким образом, витамин B_{12} может быть полезен при лечении некоторых неврологических заболеваний, ■ частности, при полиневритах, паркинсонизме и при спинальных атрофиях.

ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАМИНА В₁₂ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С АНЕМИЯМИ

Д. Н. Попова

Кафедра госпитальной педиатрии (зав. — действительный член АМН СССР проф. А. Ф. Тур) Ленинградского государственного педиатрического медицинского института (дир. — проф. Н. Т. Шутова)

В 1948 г. ряду исследователей удалось выделить из печени вещество, обладающее противоанемической активностью. Это вещество было названо витамином В₁₂ или антипернициозным фактором печени. Дальнейшие исследования показали, что в этот витамин входят кобальт, фосфор и азот. Из животных тканей его больше содержится в печени, несколько меньше в почках.

Испытание кристаллического витамина В₁₂ при лечении анемий дало четкий положительный эффект. Так, Англеи (Ungley, 1949) наблюдал положительные результаты при лечении 53 больных с симптомами злокачественного малокровия. Спайз, Стоун (Spies T., Stone R., 1949) отмечают благоприятное влияние на состав крови витамина В₁₂, введенного парентерально больным макроцитарным малокровием и спру. Лечение витамином В₁₂ при болезни Аддисон-Бирмера с успехом проводили Маллармэ, Кор, Реймер, Брю (Mallarme J., Corge A., Reuter, Bru) и ряд других исследователей (1952).

Все авторы отмечают нарастание у больных получавших витамин В₁₂, в периферической крови количества гемоглобина и числа эритроцитов и ретикулоцитов.

В изученной нами литературе мы не нашли данных об использовании витамина В₁₂ при лечении детей, страдающих различными формами малокровия.

В течение 1953 и 1954 гг. в клиниках кафедры госпитальной педиатрии были поставлены наблюдения над детьми, получавшими витамин В₁₂, при лечении у них различных форм малокровия. Витамин был получен из Ленинградского отделения Витаминного института.

Цель наших исследований — дать оценку клинического эффекта и разработать вопрос о дозировке и сроках назначения витамина В₁₂, если он окажется эффективным при лечении малокровия у детей.

Под наблюдением находилось 23 ребенка, из них 10 получали витамин В₁₂, а остальные — одновременно с витамином В₁₂ витамин В₆ (пиридоксин).

У всех больных повторно проводился общий анализ крови: определялось количество гемоглобина, число эритроцитов, ретикулоцитов и тромбоцитов. У некоторых больных изучалась и миелограмма. Эти исследования у всех детей были сделаны до лечения и по окончании лечения, у некоторых больных исследований было проведено больше с интервалами между ними в 7—8 дней.

Витамин В₁₂ мы назначали внутримышечно, один раз в день по 10—15 γ; курс лечения длился от 6 до 14 дней и лишь у одного больного с апластической анемией лечение было более длительным.

Диагнозы заболеваний детей, получавших витамин В₁₂, были следующие: острый миелоидный лейкоз наблюдался у 3 больных, апластическая анемия — у одного, анемия при атромбопенической пурпуре — у 2, анемия у ребенка с лимфогрануломатозом — у одного, анемия гипохромная недоношенных детей — у 3 больных.

Гипохромная анемия отмечалась у детей в возрасте от 3 до 5 месяцев, остальные дети — более старшего возраста.

Под влиянием лечения у части больных наблюдалось нарастание количества гемоглобина и числа эритроцитов; создавалось впечатление, что раньше начинает увеличиваться количество гемоглобина, а затем увеличивается число эритроцитов. Число ретикулоцитов оставалось без существенных перемен. Формула белой крови также не давала изменений.

У недоношенных детей с гипохромной анемией ежедневное внутримышечное введение 15 γ витамина В₁₂ в течение 5—7 дней дало положительные результаты, при этом другие противоанемические средства при лечении этих больных не применялись. Надо, однако, отметить, что достигнуть нормализации состава крови не удалось, что, возможно, обусловлено недостаточной длительностью лечения.

В табл. 1 приводятся данные, которые были получены нами к 5—7-му дню от начала лечения у детей с гипохромной анемией недоношенных.

Т а б л и ц а 1

Действие витамина В₁₂ на красную кровь и тромбоциты у больных с гипохромной анемией

Фамилия	Возраст	Доза в γ	Срок лечения в днях	Гемоглобин в %		Эритроциты	
				до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Р.	3 мес.	15	5	51	54	3 760 000	3 160 000
Ч.	5 "	15	7	48	51	3 840 000	4 120 000
Д.	3 "	15	7	52	57	3 340 000	3 050 000

Из приведенных данных видно, что нарастание количества гемоглобина наблюдалось у всех 3 больных, а эритроцитов — лишь у одного больного; у 2 других больных отмечалось даже некоторое снижение количества эритроцитов.

Ниже приводится табл. 2, отражающая изменения красной крови и тромбоцитов у других семи больных, леченных витамином B_{12} .

Как видно из приведенной таблицы, из трех больных с острой формой миэлоза двое положительно реагировали на назначение витамина B_{12} , у них увеличился процент гемоглобина и количество эритроцитов, а также возросло количество тромбоцитов (больные М., 2 лет, и С., 15 лет). Однако нужно отметить, что всем трем больным с миэлоидным лейкозом, ввиду крайне тяжелого состояния, мы одновременно делали трансфузии эритроцитной массы. Несмотря на улучшение со стороны красной крови у этих больных, улучшения общего состояния мы не могли отметить, что же касается лейкоцитарной формулы и миелограммы, то они оставались без перемен. Результат улучшения со стороны красной крови носил кратковременный характер.

У третьей больной Ф., 4 лет, с миэлоидным лейкозом под влиянием витамина B_{12} и трансфузии эритроцитной массы улучшения не наступило со стороны картины крови.

У больного С., 15 лет, с апластической анемией витамин B_{12} применялся длительно — 33 дня по 15 γ ежедневно; больной одновременно получал трансфузии крови. В результате лечения у больного количество гемоглобина увеличилось на 11%, а количество эритроцитов — на 400 000; что же касается тромбоцитов, то число их даже уменьшилось. На общем состоянии больного нельзя было отметить положительных сдвигов под влиянием лечения витамином B_{12} .

У больных с атромбопенической пурпурой и у больного с лимфогрануломатозом лечение было безрезультатным.

Целым рядом исследователей было доказано, что при недостатке витамина B_6 (пиридоксин) в пищевом рационе у морских свинок, свиней, собак и обезьян легко развивается тяжелая микроцитарная анемия. Анемия, вызванная у экспериментальных животных синтетическим пищевым рационом с низким содержанием пиридоксина, быстро излечивалась при назначении пищи, достаточно богатой витамином B_6 , или при назначении кристаллического пиридоксина.

Мы применяли пиридоксин при лечении 34 больных детей, о чем будет сообщено в другой работе; здесь мы остановимся лишь на данных одновременного назначения витаминов B_6 и B_{12} . Такая комбинированная терапия проведена у 13 больных с явлениями малокровия.

В литературе имеются указания, что после пиридоксиновой терапии анемий нарастание количества гемоглобина и числа

Таблица 2

Действие витамина В₁₂ на красную кровь и тромбоциты у больных с разными формами анемии

Фамилия		Диагноз	Лечение		Гемоглобин в %		Эритроциты		Тромбоциты	
Возраст			доза в γ	срок в днях	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
М.	2 года 2 мес.	Острый миелоид- ный лейкоз	10	9	13	42	930 000	2 810 000	4 650	16 860
С.	15 лет	То же	15	11	34	45	2 550 000	3 030 000	39 100	75 390
Ф.	4 года	„ „	15	8	22	17	1 720 000	1 680 000	20 640	13 440
Т.	9 лет	Лимфогранулома- тоз	15	6	34	25	2 240 000	2 000 000	Без изменений	
Ш.	7 „	Атромбопениче- ская пурпура	15	12	52	42	2 850 000	3 090 000	То же	
М.	7 „	То же	15	5	54	45	4 240 000	4 060 000	5 970	4 060
С.	14 „	Апластическая анемия	15	33	32	43	2 210 000	2 660 000	4 420	5 300

эритроцитов приостанавливается, но оно снова усиливается при добавлении к пищевому рациону печеночного экстракта. Килбин, Шефер и др. (McKilbin, A. Schaefer a. al.) добавляли анемизированным собакам в их пищевой рацион по 100 γ пиридоксина на 1 кг веса тела и получали быструю регенерацию эритроцитов и увеличение количества гемоглобина; однако после повышения количества гемоглобина на 10—11% и некоторого нарастания числа эритроцитов дальнейшее улучшение состава крови прекратилось, несмотря на продолжавшееся назначение пиридоксина; после добавления печеночного экстракта наступила быстрая нормализация состава крови.

Из 13 больных, которым назначали одновременно витамины В₆ и В₁₂, 10 были в возрасте от 2 до 7 месяцев с явлениями гипохромной анемии недоношенных, у 3 детей, 7 и 11 месяцев и 4 лет, было малокровие, развившееся после перенесенного воспаления легких.

Курс лечения длился 6—11 дней, 8 детей получали ежедневно витамин В₆ по 0,02 и витамин В₁₂ по 15 γ внутримышечно, 5 детей — витамин В₆ по 0,01 и В₁₂ по 15 γ.

У 11 детей из 13 мы могли отметить положительный эффект от проводившейся терапии: количество гемоглобинаросло в среднем на 4,5% (от 3 до 13%), а число эритроцитов в среднем на 400 000 (от 200 000 до 800 000). Необходимо отметить, что трансфузии крови, производившиеся 2—3 раза небольшими дозами (по 15—20 мл) после или во время лечения витаминами, оказывали стимулирующее действие на гемопоэз и усиливали терапевтический эффект.

В табл. 3 мы приводим данные о недоношенных детях с анемиями гипохромного характера, которые находились в одно время в условиях одного стационара и получали витамин В₆ и В₁₂ (препараты применяли раздельно или одновременно).

Для иллюстрации мы приводим выписки из историй болезни еще двух детей, лечившихся витамином В₆ и затем витамином В₁₂.

Недоношенный ребенок О., 2 месяцев, с септическими явлениями и гипохромной анемией получал 14 дней одновременно с антибиотиками витамин В₆ по 0,02 ежедневно. Общее состояние ребенка улучшилось, температура установилась на нормальных цифрах и начал нарастать вес тела; количество гемоглобина повысилось до 50%, а число эритроцитов возросло до 3 100 000 в 1 мм³.

Дальнейшего улучшения при лечении пиридоксином добиться не удалось. Дополнительное назначение В₁₂ по 15 γ внутримышечно в течение 6 дней и 2 внутривенные трансфузии крови по 15 мл дали значительное улучшение: количество гемоглобина повысилось до 58%, а число эритроцитов — до 5 080 000 в 1 мм³.

Ребенок Л., 4 лет, с гипохромной анемией и тяжелой пнев-

Таблица 3

Действие витаминов B_6 и B_{12} на красную кровь при раздельном и одновременном применении у недоношенных детей с гипохромной анемией¹

Фамилия	Возраст	Диагноз	Доза	Срок лечения в днях	Гемоглобин в %		Эритроциты	
					до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
В и т а м и н B ₁₂								
Р.	3 мес.	Гипохромная анемия недоно- шенных	15 γ	6	51	54	3 760 000	3 160 000
Д.	3 "	То же	15 γ	7	52	57	3 340 000	3 060 000
Ч.	5 "	" "	15 γ	7	48	51	3 840 000	4 120 000
В и т а м и н B ₆								
Г.	3 мес.	То же	0,02	10	51	51	3 100 000	3 800 000
Г.	3 "	" "	0,02	10	54	53	2 950 000	3 580 000
В и т а м и н B ₆ совместно с витамином B ₁₂								
Т.	3 мес.	То же	Витамин B ₆ по 0,02+витамин B ₁₂ по 15 γ	7	37	45	2 020 000	2 540 000
К.	3 "	" "	Витамин B ₆ по 0,02+ витамин B ₁₂ по 15 γ	7	47	55	2 500 000	3 120 000

¹ Препараты вводились ежедневно внутримышечно. В дальнейшем присоединились дву-, трехкратные трансфузии крови.

монией получал в течение 13 дней инъекции пенициллина и витамина B_6 по 0,02 внутримышечно. Общее состояние улучшилось, явления со стороны легких уменьшились ■ наступило некоторое улучшение со стороны крови: количество гемоглобина-с 34% повысилось до 42%, а число эритроцитов с 3 090 000 возросло до 3 540 000 в 1 мм³. Ребенку был дополнительно назначен витамин B_{12} , который ежедневно вводился по 15 γ внутримышечно. Через 10 дней комбинированного лечения количество гемоглобина составляло 47%, а эритроцитов — 3 840 000 в 1 мм³.

Лечение витаминами было отменено и ребенку сделано в течение 7 дней 4 трансфузии крови по 30 мл (ребенок был выписан домой, при выписке Hb 55%, эритроциты 4 500 000 в 1 мм³).

Всем детям, получавшим витамин B_{12} , назначалась внутрь аскорбиновая и никотиновая кислота, а также витамин B_1 .

Ни у одного больного не было отмечено каких-либо побочных, токсических и других влияний от витамина B_{12} .

У 2 детей, получавших витамин B_{12} и витамин B_6 , положительного эффекта достичь не удалось; у одного из них были диспептические явления, что, возможно, могло повлиять на результат лечения.

Небольшое число наблюдений позволяет сделать лишь некоторые осторожные выводы.

В ы в о д ы

1. Применение витамина B_{12} оказало положительное действие на состав крови (гемоглобин и эритроциты) как у недоношенных детей с гипохромной анемией, так и с анемией инфекционной этиологии.

2. Кратковременный эффект мы наблюдали у 2 больных с острым миелоидным лейкозом и у одного больного с апластической анемией, однако отнести этот эффект полностью за счет действия витамина B_{12} нельзя, поскольку лечение проводилось на фоне трансфузий крови и эритроцитной массы.

3. Больной с лимфогрануломатозом и 2 больных с атромбопенической пурпурой не дали эффекта от применения витамина B_{12} .

4. Дозировка B_{12} по 15 μ при ежедневном введении в течение 10—12 дней оказывала терапевтическое действие и не вызывала у детей побочных или других явлений.

5. Совместное применение витаминов B_6 и B_{12} нам кажется целесообразным в тех случаях, когда применение одного витамина B_6 не дает заметного увеличения гемоглобина. Создается впечатление, что B_6 сначала увеличивает количество эритроцитов, а витамин B_{12} увеличивает процент гемоглобина.

6. Трансфузии крови, произведенные 2—3 раза, ускоряли

нормализацию красной крови у детей с гипохромной анемией в момент лечения и в конце лечения витаминами.

Сообщаемые данные надо считать предварительными. Необходимы дальнейшие наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

Труфанов А. В., Витамины группы В₆ (пиридоксин и его производные) и участие их в ферментных реакциях, Успехи современной биологии, 1948, т. XXV, в. I, стр. 19.

Леонтьев И. Ф., Витамин В₁₂, Природа, 1949, № 7, стр. 52.

Труфанов А. В., Витамин В₁₂, Успехи современной биологии, 1950, т. XXIX.

Физико-химические свойства витамина В₁₂, Природа, Отдел биохимии, № 12.

McKilbin, Schaefer A., Trost D., Изучение малокровия у собак, вызванного недостатком пиридоксина, J. Biol. Chem., 1942, 142, 77.

Ungley C., Brit. med. journ., 1949, 11, 1370.

Spies T., Stone R., Lopez O., Milanes F. и др., Наблюдение над витамином В₁₂, как антианемическим фактором, Ztschr. Vitaminf., 1949, 21, 213, 323.

Mallarme J., Витамин В₁₂ для лечения малокровия, Ger. Intern. Ztschr. Vitaminf., 1952, 24, 4, 452.

Grevverton D. a. Asher R., Витамин В₁₂ в терапии злокачественного малокровия, Lancet, 1952, 263, 265.

Corre A., Лечение анемии Бирмера витамином В₁₂, Thèse, Paris, 1949, R. Intern. Ztschr. Vitaminf., 1952, 24, 4, 451.

Утверждена
Фармакологическим комитетом
Ученого совета Министерства
здравоохранения СССР

29 июня 1955 г.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ВИТАМИНА В₁₂

Витамин В₁₂ представляет собой кристаллическое вещество красного цвета, обладающее выраженным кроветворным действием в ничтожно малых дозах, которые вводятся больным подкожно или внутримышечно при соответствующих показаниях, в основном при определенных формах нарушения кроветворения.

Растворы витамина и их устойчивость

Витамин В₁₂ растворим в воде и физиологическом растворе хлористого натрия; растворы обладают характерным розоватым цветом благодаря присутствию кобальта.

Витамин В₁₂ в солевом растворе переносит автоклавирование в течение 15 минут при 120°. В растворах он может храниться при комнатной температуре в темноте около года без заметного снижения активности.

Для практического использования выпускаются растворы витамина В₁₂ на изотоническом растворе хлористого натрия с содержанием в 1 мл 15 или 30 микрограмм витамина и расфасованные стерильно в ампулы по 1 мл.

Клинические наблюдения

Клинические наблюдения показывают высокую активность витамина В₁₂ при лечении следующих заболеваний:

- 1) болезнь Аддисон-Бирмера, включая и случаи с нарушением функций нервной системы;
- 2) спру (тропическая и нетропическая формы);
- 3) мегалобластическая анемия у детей.

При назначении витамина В₁₂ больным злокачественной анемией в период рецидива у них увеличивается количество ретикулоцитов, причем ретикулоцитарный криз обычно наблюдается на 4—6-й день, и в соответствии с этим происходит увеличение гемоглобина и эритроцитов. В случаях, сопровожда-

ющихся лейкопенией и тромбоцитопенией, наблюдается также увеличение числа лейкоцитов и тромбоцитов, количество гемоглобина и эритроцитов нарастает медленнее, чем ретикулоцитов, причем увеличение количества эритроцитов происходит быстрее, чем гемоглобина.

У больных злокачественной анемией наблюдается быстрый переход мегалобластического кроветворения на нормобластическое.

Витамин В₁₂ приводит также к быстрому исчезновению симптомов глоссита у больных злокачественной анемией.

Благоприятное действие наблюдается также и в отношении нарушений со стороны нервной системы.

Рекомендуется испытать также витамин В₁₂ при следующих заболеваниях: 1) лучевая болезнь; 2) гиперхромная макроцитарная анемия, а также другие анемии беременных; 3) анемии канкروزные; 4) анемии после резекции желудка (так называемые агастрические анемии) и кишечника; 5) анемии различного происхождения в предоперационном периоде; 6) анемии макроцитарные гастроэнтерогенные (ахилия, полипоз, колиты); 7) острые и хронические гепатиты и циррозы печени; 8) токсические анемии (бензольная, свинцовая и др. интоксикации).

При применении рекомендуемых доз в течение длительного времени у людей не наблюдалось каких-либо токсических явлений.

В отличие от печеночных препаратов не наблюдается также ни болевых ощущений при инъекции растворов витамина В₁₂ подкожно или внутримышечно.

Дозировка витамина В₁₂

Растворы витамина В₁₂ вводятся подкожно или внутримышечно. Рекомендуется следующая ориентировочная дозировка: первая и вторая дозы по 30 микрограмм через день, в дальнейшем 2 раза в неделю по 15—30 микрограмм до наступления ремиссии. Общая доза витамина В₁₂ на курс различна и зависит от тяжести заболевания и быстроты наступления ремиссии. Поддерживающее лечение — по 30 микрограмм 1—2 раза в месяц.

При наличии фуникулярного миэлоза однократная доза должна быть не менее 30 микрограмм. Вопрос о дозировке подлежит дальнейшему уточнению.

47

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
Химия и биохимия витамина В ₁₂ . В. Н. Букин, Л. Я. Арешкина и Л. С. Куцева	5
Роль витамина В ₁₂ в физиологии кроветворения и вопросы этиологии, патогенеза, лечения и профилактики пернициозных (В ₁₂ -дефицитных) анемий. Г. А. Алексеев	34
О лечебном применении витамина В ₁₂ . М. С. Дульцин, Т. А. Чернова и М. Б. Эйдинова	48
Лечение бирмеровской анемии инъекциями витамина В ₁₂ . С. И. Шерман, Н. С. Поверго и В. А. Фрейдзон	72
Лечение болезни Аддисон-Бирмера витамином В ₁₂ . А. Н. Григорьянц	80
Ближайшие и отдаленные результаты лечения болезни Аддисон-Бирмера витамином В ₁₂ . Н. А. Макарова	102
К вопросу о клиническом применении витамина В ₁₂ . Н. Ф. Панкратова	120
Витамин В ₁₂ в клинической практике. Б. З. Данович	126
Микробиологический метод определения концентрации витамина В ₁₂ в сыворотке крови и его применение в клинике. Ю. Л. Милевская	146
Фолиевая кислота и витамин В ₁₂ и их клиническое значение. С. М. Рысс	153
Обмен фолиевой кислоты и витамина В ₁₂ при хронических энтероколитах с анемиями. И. Б. Лихциер, Б. М. Брагинский и В. Н. Гершанович	164
Витамин В ₁₂ в лечении пернициозной анемии. Д. А. Левина	176
О применении витамина В ₁₂ . В. И. Бобкова	182
Лечение витамином В ₁₂ поражений кроветворной системы при специфической терапии больных сифилисом. Т. В. Васильев и П. Е. Маслов	191
Опыт лечения болезни Аддисон-Бирмера витамином В ₁₂ . Л. И. Яворковский	197
Предварительные данные о действии витамина В ₁₂ при неврологических заболеваниях. Н. А. Крышова и М. Д. Кирпкина	210
Применение витамина В ₁₂ при лечении детей с анемиями. Д. Н. Попова	214
Инструкция по применению витамина В ₁₂	222

Редактор А. В. Сучков

Техн. редактор М. И. Габерланд

Корректор О. А. Лосой

Сдано в набор 6/XII 1955 г. Подписано к печати 8/V 1956 г.
 Формат бумаги 60×92¹/₁₆. 7,0 бум. л. 14,0 печ. л. 13,80 уч.-изд. л.
 Тираж 4000 экз. Т 03971. МН-54.

Медгиз, Москва, Петровка, 12

Заказ 1231.

1-я типография Профиздата. Москва, Крутицкий вал, 18.
 Цена 6 р. 90 к. Переплет 1 руб.

Стр. Строк

8 11 сни
 27 18 сни
 33 10 све
 119 21 све
 128 2-я гра
 149 табли
 9 слева
 9 сниз

Зак. 1231.

ОПЕЧАТКИ

Стр.	Строка	Напечатано	Следует читать	По чьей вине
8	11 снизу	(0,2 на 1 мл)	(0,2μг на 1 мл)	Типогр.
27	18 снизу	(362 m)	(362 mμ)	Типогр.
33	10 сверху	ScIense	Science	Редактор
119	21 сверху	PlewInage	PluvInage	
128	2-я графа в таблице слева	максимум ре- тикулоцитов (в %)	максимум ре- тикулоцитов (в ‰)	Коррект.
149	9 снизу	(0,2—0,6 m мл)	(0,2—0,6 mγ/мл)	Типогр.

Зак. 1231.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ОРДЕНА ЛЕНИНА
ИНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГИИ и ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ

Rp

Б-му

Врач

Пушкинская типография 3330—58

Top 90 W.

BRITISH MUSEUM FROM THE COLLECTION OF
H. J. WOODWARD